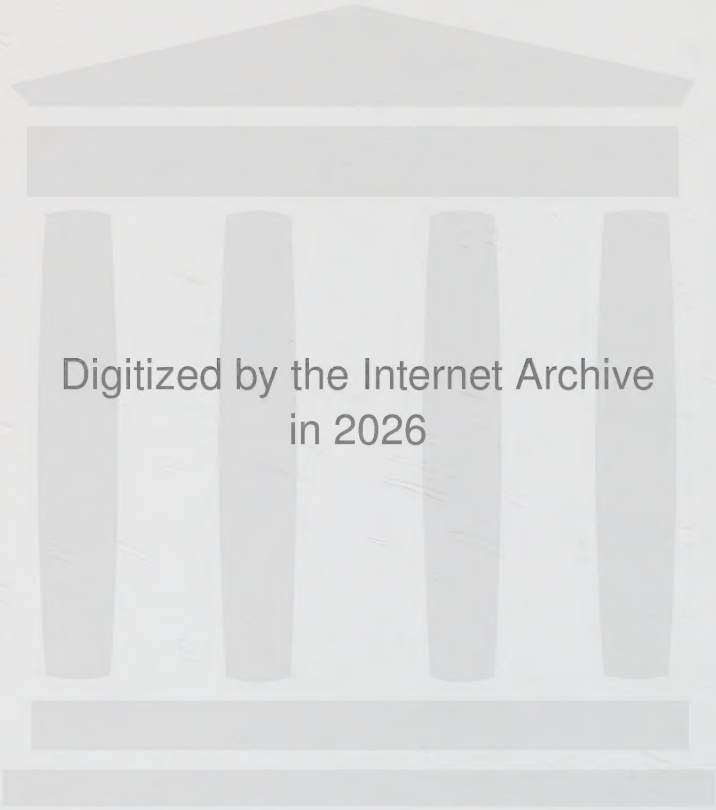
Der Einfluß der kombinierten oralen Gabe von Metipranol und Isosorbiddinitrat auf zentrale Hämodynamik, EKG und Angina pectoris bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Untersuchung in Ruhe und unter Belastung mit dem Rechtsherz-Einschwemmkatheter

Kiyoko Finger-Ishii

1981


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547022_0052

AUS DER II. MEDIZINISCHEN ABTEILUNG DES
STÄDT. KRANKENHAUSES MÜNCHEN-SCHWABING
Chefarzt: Prof. Dr. E. König

Der Einfluß der kombinierten oralen Gabe von Metipranol und Isosorbiddinitrat auf zentrale Hämodynamik, EKG und Angina pectoris bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Untersuchung in Ruhe und unter Belastung mit dem Rechtsherz-Einschwemmkatheter

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Kiyoko Finger-Ishii

aus
Shizuoka/Japan

München 1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. E. König
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. N. Zöllner
Dekan:	Prof. Dr. med. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3.12.1981

UNIV. LEIDEN BIBL.

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Patientengut und Methodik	4
1. Patienten	4
2. Medikamente	4
3. Ablauf der Untersuchung	5
4. Auswertung der ST-Senkung	8
5. Statistik	8
Ergebnisse	9
1. Hämodynamik	9
2. ST-Strecken-Verhalten und Angina pectoris	12
3. Serumkonzentration von Isosorbiddinitrat und seinen Metaboliten	13
Diskussion	15
Zusammenfassung	21
Abbildungen und Tabellen	24
Literaturverzeichnis	51

ZEICHENERKLÄRUNG

I	medikamentenfreie Kontrolluntersuchung
II	Untersuchung 60 Minuten nach Gabe von 5 mg Metipranol
III	Untersuchung 60 Minunten nach zusätzlicher Gabe von 10 mg Isosorbiddinitrat
Abb.	Abbildung
Ang. pec.	Angina pectoris
b/min	Schläge pro Minute
CI	Cardiac Index
CX	Ramus circumflexus
HF	Herzfrequenz
HW	Hinterwandinfarkt
ISDN	Isosorbiddinitrat
ISMN	Isosorbidmononitrat
n.s.	nicht signifikant
PAd	diastolischer Pulmonalarteriendruck
PAm	mittlerer Pulmonalarteriendruck
PAR	peripherer arterieller Widerstand
PAs	systolischer Pulmonalarteriendruck
PCP	Pulmonalkapillardruck
pos. Belast.-EKG	positives Belastungs-EKG
RAm	rechtsatrialer Mitteldruck
RCA	rechte Koronararterie
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SV	Schlagvolumen
Tab.	Tabelle
vs	gegenüber
VW	Vorderwandinfarkt
Wood-E	Wood-Einheiten (dyn · sec · cm^{-5})

EINLEITUNG

Die Koronarinsuffizienz resultiert aus einem Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf des Myokards und führt zu einer Störung von Kontraktion und Relaxation des Ventrikels. Die beiden wichtigsten Ursachen dafür sind die stenosierende Coronarsklerose und der Coronarspasmus. Sowohl im Angina pectoris-Anfall als auch beim Myokardinfarkt findet sich ein starker Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (35, 63), nach R.S. Ross bis auf Werte von 30 - 35 mm Hg (100). Dieser Druckanstieg führt zu einer Zunahme der diastolischen ventrikulären Wandspannung und damit zu einer weiteren Verringerung der Koronardurchblutung, insbesondere in den endokardnahen Myokardschichten, da die myokardiale (extravasale) Determinante des Koronarwiderstandes stark ansteigt (48, 65, 133). Dadurch entsteht in diesen Innenschichten eine metabolische Acidose, die zu einer zusätzlichen Herabsetzung der Kontraktilität und damit zum Absinken der Förderleistung führt. Über die Vasorezeptoren und den Sympathikusreiz wird kompensatorisch ein Frequenzanstieg eingeleitet.

Als wirkungsvolles therapeutisches Prinzip bei der medikamentösen Behandlung der koronaren Herzerkrankung gilt die Verwendung von Nitrokörpern und Betarezeptorenblockern (54, 70, 76, 97). Es bestehen zwei Angriffsmöglichkeiten bei der Behandlung der koronaren Herzerkrankung:
1. die Herabsetzung des Sauerstoffbedarfs des Myokards und
2. die Erhöhung des Sauerstoffangeboetes in den unterversorgten Myokardbereichen.

Der myokardiale Sauerstoffbedarf kann über eine Ökonomisierung der Herzarbeit verringert werden. Hier sind insbesondere die Beta-Rezeptorenblocker wirksam, die den bei

körperlicher oder seelischer Belastung auftretenden katecholaminbedingten Herzfrequenzanstieg abfangen (7, 24, 30, 39, 49, 87, 89, 93, 96, 98, 137). Allerdings reduzieren Beta-Blocker auch die myokardiale Kontraktilität (4) und führen damit zu einer Steigerung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (80, 87, 97, 98, 122, 137) und damit zu einer Verminderung der Koronardurchblutung (70).

Die pharmakodynamische Grundwirkung der Nitrate besteht in einer unmittelbaren Entspannung der glatten Muskulatur. Sie ist am stärksten an der Muskulatur der Kapazitätsgefäße ausgeprägt und führt zum Versacken des Blutes in die Venen (dem sog. venösen "Pooling"). Damit kommt es zum Absinken des venösen Rückstroms zum Herzen, zum Absinken des Pulmonalarteriendruckes und so zum Absinken des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (2, 8, 58, 65, 71, 78, 83, 84, 86, 104, 116, 117, 136). Der starke Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes, der beim Angina pectoris-Anfall auftritt, wird so durch die Nitrokörper abgefangen (86). Dadurch kommt es zu einer besseren Durchblutung der Innenschichten (48, 65, 133), somit wird gerade in diesen Gebieten das O_2-Angebot erhöht.

Infolge der vasodilatatorischen Wirkung der Nitrokörper in der Peripherie und im Systemkreislauf kommt es weiterhin zu einer Senkung des arteriellen Blutdruckes und kompensatorisch zu einer reaktiven Steigerung des Sympathikotonus mit einer Herzfrequenzsteigerung in Ruhe und vor allem bei Belastung (2, 46, 124, 136).

Die günstige additive Wirkung von organischen Nitraten und Beta-Rezeptorenblockern bei der der Behandlung der koronaren Herzkrankheit ist seit 1966 bekannt (103).

Die Wirksamkeit dieser Kombinationstherapie ist in zahlreichen klinischen Studien nicht-invasiv nach oraler Gabe oder mit Hilfe von hämodynamischen Messungen nach i.v.-Gabe beider Substanzen überprüft worden (7, 39, 57, 70, 93, 96, 97, 129, 131). Das Ziel dieser Arbeit war festzustellen, ob und wieweit bei oraler Verabreichung beider Substanzen der durch den relativ kardioselektiven Beta-Blocker Metipranol (Disorat^{R}) bewirkte Anstieg des Füllungsdruckes durch Isosorbiddinitrat in nicht-retardierter Form (Corovliss^{R}) wieder ausgeglichen werden kann und ob die zusätzliche Isosorbiddinitrat-Gabe nach Betablockade zu einem weiteren Abfall des Herzzeitvolumens führt. Weiterhin sollten der Einfluß dieser Medikamente auf das ST-Streckenverhalten und auf die Angina pectoris-Symptomatik überprüft und die Serumkonzentration des ISDN und seiner Metabolite bestimmt werden.

PATIENTENGUT UND METHODIK

1. Patienten:

Untersucht wurden 11 Männer im Alter von durchschnittlich .. Jahren (34 - 70 Jahre) mit einer koronaren Herzerkrankung (Tab. I). 9 der Patienten hatten klinisch gesicherte Herzinfarkte erlitten (7 einen inferioren, 2 einen anterioren Infarkt), bei allen waren koronarangiographisch signifikante Stenosen und/oder Verschlüsse (3 Dreigefäß-, 3 Zweigefäß- und 4 Eingefäßerkrankungen, 1 x diffuser Befall) nachgewiesen worden.

Die Infarktpatienten wurden frühesten 6 Wochen nach dem ...ten Ereignis untersucht. Alle Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt frei von herzwirksamen Medikamenten; Digitalis wurde spätestens 7 Tage, Betablocker spätestens 5 Tage, Diuretika spätestens einen Tag und ISDN spätestens 16 Stunden vor der Untersuchung abgesetzt. Patienten mit Lungenerkrankungen, Herzklappenfehler und Kardiomyopathien ...re. aus der Studie ausgeschlossen worden.

2. Medikamente:

Zur Blockade der Betarezeptoren wurde Metipranol verwendet, das eine geringe chinidinartige -membranstabilisierende Wirkung bestitzt (5) und als realtiv kardioselektiv gilt. Es soll bei niedriger Dosis nur eine geringe (4, 5) oder keine (24, 49) sympathikomimetische Eigenaktivität ("intrinsic activity") sowie gute Verträglichkeit (13) aufweisen. Metipranol wurde in Tabletten zu 5 mg (Disorat^{R}, charge Nr. 80 81 98, Boehringer Mannheim) und Isosorbiddinitrat wurde in Tabletten zu 10 mg (Corovliss^{R} rapid, charge Nr. 72 18 14, Boehringer Mannheim) verabreicht.

Die Serumkonzentrationen von ISDN und seinen Metaboliten wurden im Forschungslabor der Fa. Boehringer Mannheim von Herrn Dr. K. Koch gasochromatographisch nach Chasseaud (18, 19) bestimmt.

3. Ablauf der Untersuchung:

1) Ergometrische Vorbelastung zur Ermittlung der Belastbarkeit

Nach Aufklärung und Zustimmung des Patienten wurde im Liegen am Fahrradergometer (Elma-Schönander EM 369) unter Registrierung von drei EKG-Ableitungen (V2, V4 und V6 bei anteriorem Infarkt, V2, V6 und III bei inferiorem Infarkt), des Blutdruckes (unblutig nach Riva Rocci) und der Herzfrequenz die individuelle Belastbarkeit für die spätere Versuchsperiode ermittelt. Allgemein wurde mit einer Belastungsstufe von 20 - 50 Watt begonnen und in Zeitabständen von drei Minuten um 30 Watt erhöht. Anschließend wurde eine Ruhepause von 30 Minuten eingelegt. Die Wattstärke bei den anschließenden Belastungen mit Einschwemmkatheter wurde um 30 Watt niedriger gewählt als die ermittelte maximale Belastungshöhe, da der Patient anschließend noch dreimal belastet werden mußte.

In unserem Labor wurde bei Untersuchungen im Rahmen der kardiologischen Funktionsdiagnostik wiederholt beobachtet, daß bei Kreislaufgesunden und Herzkranken die ventrikulären Füllungsdrucke während Ergometrie auch ohne pharmakologische Intervention im zweiten Belastungsversuch niedriger lagen als während eines ersten Arbeitsversuches bei gleicher Belastung (82). Hingegen sind während eines dritten Belastungsversuchs im allgemeinen keine gerichteten Veränderungen mehr zu erwarten. Dieser Befund wurde auch von anderen Autoren bestätigt (79, 130) und kann als Adaptation der Gefäßperipherie mit Reduktion der Nachlast während der zweiten Belastung aufgefaßt werden (82). Dieser Effekt wurde durch die oben angegebene Vorbelastung ausgeschaltet.

2) Einschwemmkatheteruntersuchung in Ruhe und bei Ergometerbelastung in jeweils drei Versuchsperioden

Folgende hämodynamische Parameter wurden in Ruhe und während Ergometerbelastung im Liegen nach der von Swan und Ganz entwickelten Ballon-Einschwemmkathetermethode gemessen (119): Das Herzzeitvolumen (HZV) mit der Thermodilutionsmethode (33, 81), Pulmonalarterienmitteldruck (PAm), systolischer und diastolischer Druck in der Pulmonalarterie (PAs und PAd), Pulmonalkapillardruck (PCP) als Index für den mittleren linksventrikulären Füllungsdruck (31, 32, 104, 128), rechtsatrialer Mitteldruck (RAm) als Index für den rechtsventrikulären Füllungsdruck. Rechnerisch bestimmt wurden der Cardiac Index (CI), das Schlagvolumen (SV) sowie der Widerstand im kleinen Kreislauf (PAR). Der Blutdruck wurde unblutig gemessen, die Herzfrequenz wurde der fortlaufenden EKG-Registrierung entnommen.

Während der 30-minütigen Ruhepause wurde der Einschwemmkatheter zur Messung der Drücke und des Herzzeitvolumens perkutan eingeführt: Nach der Bestimmung des Nullpunktes (2/5 der Thoraxtiefe unter dem Sternalwinkel) als Referenzpunkt für die elektromechanische Druckmessung und nach Desinfektion von Ellenbeuge und Unterarm wurde unter Lokalanästhesie die Katheterisierung der V. basilica mit einer modifizierten Seldinger-Technik durchgeführt. Auf die Punktion der Vene mit einer Kanüle folgte die Dilatation des Gefäßes mittels eines Kunststofftubus (Einführungsbesteck Vygon Desilt 7F).
Dann wurde ein dreilumiger Katheter (Swan-Ganz-Flow-directed Thermodilution-Catheter 7F, Modell 93 A-131-7F, Edwards Laboratories) in den Bereich der zentralen Venen vorgeschoben und der an der Spitze des Katheters befindliche Ballon mit 1,5 ml Luft gefüllt.

Das weitere Vorführen des Katheters in den re. Vorhof, in den re. Ventrikel und in den peripheren Pulmonalarterienbereich wurde anhand der typischen Druckkurven über ein Mehrkanal-Großoszilloskop (SGM 43 Knott-Elektronik) bei simultaner EKG-Kontrolle verfolgt. Die mechanischen Drucksignale wurden von einem elektronischen Druckwandler aufgenommen (Bell-and-Howell Typ 4-422), verstärkt durch ein Elektromanometer MA 63 (Hellige) und mit einem Sechskanalschreiber (Multiscriptor EKG 21 Hellige) registriert, der zusätzlich drei EKG-Ableitungen dokumentierte. Das HZV wurde mit einem Cardiac Output Computer 9510 (Edwards Laboratories) ermittelt.

I. Medikamentenfreie Kontrolluntersuchung

Die medikamentenfreie Versuchsperiode wurde eingeleitet mit der Messung des HZV in Ruhe durch fünfmalige Injektion von 10 ml gekühlter (0,5 - 1,5° C) physiologischer Kochsalzlösung, wobei das HZV aus dem arithmetischen Mittel der 5 Einzelmessungen bestimmt wurde. Der Messung der Ruhedrucke folgte eine 5 - 6 minütige konstante Belastung mit einer um 30 Watt niedrigeren Wattstärke als der in der Vorbelastung ermittelten maximalen Belastungshöhe, wobei in jeder Minute PAs, PAd, PAm, PCP und RAm gemessen wurden. Die 4. Belastungsminute wurde als ein relatives "Steady state" angesehen (94): Hier wurden das HZV durch 3-malige Injektion gekühlter physiologischer Kochsalzlösung bestimmt und die systolischen und diastolischen Druckwerte aus den Einzeldrucken von 10 Herzaktionen ermittelt. Während der ganzen Versuchsperiode und in der Erholungsphase wurde das EKG wie beschrieben in 3 Ableitungen registriert. Beschwerden der Patienten wurde protokolliert.

II. Untersuchung nach Einnahme von Metipranol
Unmittelbar nach der medikamentenfreien Belastung erhielten die Patienten 5 mg Metipranol oral und wurden 60 Minuten später unter den gleichen Bedingungen wie in der medikamentenfreien Versuchsperiode untersucht.

III. Untersuchung nach Einnahme von Isosorbiddinitrat
Gleich nach der II. Versuchsperiode erhielten die Patienten 10 mg ISDN oral. Zur Bestimmung der ISDN-Serumkonzentration wurden jeweils 10 ml Blut aus dem re. Vorhof unmittelbar vor (Leerwert), dann 30 und 60 Minuten nach der ISDN-Gabe entnommen. Gleich nach der letzten Blutentnahme erfolgten die hämodynamischen Untersuchungen wie unter I beschrieben.

4. Auswertung der ST-Streckensenkung:
Zur Messung der ST-Senkung wurde die Ableitung mit den stärksten Veränderungen benützt. In jeder Minute während und nach Belastung wurde aus 5 Messungen ein Mittelwert gebildet und dieser von Minute zu Minute addiert. Vom Mittelwert der Summe aller ST-Senkungen wurde der Mittelwert der ST-Senkungen im Ruhe-EKG substrahiert. Den Mittelwert der ST-Streckensenkung in der Kontrollbelastung setzte man mit 100 % an und dann proportional mit den weiteren Arbeitsuntersuchungen in Beziehung (54, 55).

5. Statistik:
Die statistische Auswertung wurde mit dem Student - t - Test für gepaarte Stichproben durchgeführt (17, 29).
Ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit $P \leq 0{,}05$ galt der Unterschied zwischen zwei Stichproben als signifikant. Die Angabe der Mittelwerte erfolgt mit einer Standardabweichung ($m \pm 1$ SD).

ERGEBNISSE

Im folgenden werden die bei identischer Belastungshöhe durchgeführten Untersuchungen wie folgt bezeichnet:

I = medikamentenfreie Kontrolluntersuchung
II = Untersuchung 60 Minuten nach 5 mg Metipranol oral
III = Untersuchung 60 Minuten nach zusätzlichem 10 mg Isosorbiddinitrat oral

1) Hämodynamik

Systemkreislauf:
Der Cardiac Index (CI) fiel in Ruhe 60 Min. nach Metipranol-Gabe (II) um 22 % von 3,6 ± 0,6 l/min/m^2 auf 2,8 ± 0,4 l/min/m^2 hochsignifikant ($P<0,001$) und nach ISDN ($P < 0,001$ gegenüber II) um sätzlich weitere 10,9 % auf 2,4 ± 0,42 l/min/m^2 ab ($P<0,0001$)gegenüber I). Während der CI medikamentenfrei (I) bei Belastung von 3,6 ± 0,6 l/min/m^2 auf 6,4 ± 1,4 l/min/m^2 anstieg, stieg er während II von 2,8± 0,4 l/min/m^2 auf 5,3 ± 1,4 l/min/m^2 und nach zusätzlichem ISDN (III) von 2,4 ± 0,4 l/min/m^2 auf 5,3 ± 1,3 l/min/m^2 an (Abb. 1 + 2). Im Vergleich zu I (= 100 %) lagen der erzielte Belastungs-CI bei II um 18 % ($P < 0,002$) niedriger und blieb bei III unverändert ($P 0,0001$) gegenüber I). Bezogen auf die jeweiligen Ruhewerte stieg der CI unter Belastung bei I um 77 %, bei II um 89 % und bei III um 121 % an (Abb. 2). Die absolute Zunahme von l/min/m^2 war allerdings weitgehend identisch.

Die Herzfrequenz sank in Ruhe nach Betablockade um 18,6 % von 79,3 ± 15,8 min^{-1} auf 64,5 ± 14,6 min^{-1} hochsignifikant ($p < 0,002$). Dieser typische Betablocker-Effekt blieb auch unter zusätzlicher ISDN-Gabe erhalten (64,9 ± 13,5 min^{-1}, n.s. gegenüber II), so daß nach Gabe beider Medikamente der

Frequenzabfall gegenüber I 18,1 % betrug ($P < 0,002$).
Unter Belastung lag die Maximalfrequenz nach Metipranol ebenfalls deutlich niedriger (123,6 ± 21,3 min^{-1} vs 110,2 ± 17,1 min^{-1}, entsprechend 10,9 % ($P < 0,0001$). Auch hier führte die ISDN-Gabe zu keiner Änderung des Betablocker-Effektes (110,2 ± 17,1 min^{-1} (II) vs 108,9 ± 19,2 min^{-1} (III), n.s.). Der Frequenzabfall nach Gabe beider Medikamente betrug gegenüber I 11,9 % ($P < 0,002$) (Abb. 3).

In Ruhe sank das Schlagvolumen nach Metipranol nur um 2,5 % (von 88,6 ± 20,9 ml auf 86,4 ± 18,8 ml, n.s.), nach zusätzlicher ISDN-Gabe sank es jedoch nochmals um 15 % (86,4 ± 18,8 ml (II) vs 73,1 ± 17,3 ml (III), $P < 0,02$). Der Rückgang nach Gabe beider Medikamente betrug gegenüber I 17,5 % ($P < 0,002$). Unter Belastung kehrte sich der Einfluß der beiden Substanzen auf das Schlagvolumen (SV) weitgehend um. Die Betablocker-induzierte Senkung des SV war unter Belastung weitaus deutlicher, nämlich 8 % (104,2 ± 23,8 ml (I) vs 96,0 ± 23,9 ml (II), $P < 0,02$). Die zusätzliche ISDN-Gabe führte dagegen wieder zu einem leichten Anstieg des SV auf 98,3 ± 21,6 ml, das damit nicht mehr signifikant unter dem Ausgangswert lag (Abb. 4).

Die unblutig gemessenen systolischen und diastolischen Blutdrucke veränderten sich in Ruhe und bei Belastung bei II und III nicht signifikant:
Der systolische Blutdruck in Ruhe stieg bei II von 130,9 ± 14,5 mm Hg auf 136,4 ± 14,1 mm Hg an und sank bei III auf den Ausgangswert (130,0 ± 17,3 mm Hg). Bei Belastung verhielt er sich umgekehrt zur Ruheuntersuchung; er sank bei II von 178,5 ± 30,8 mm Hg auf 165,8 ± 22,7 mm Hg und stieg bei III wieder zum Ausgangswert an (177,5 ± 31,4 mm Hg).

Nach Betablockade stieg der diastolische Blutdruck in Ruhe von 81,5 ± 6,7 mm Hg auf 85,0 ± 8,4 mm Hg und bei III weiter auf 90,0 ± 13,8 mm Hg an. Bei Belastung sank er bei II von 100,6 ± 10,4 mm Hg auf 94,0 ± 11,4 mm Hg und stieg bei III auf 98,0 ± 17,5 mm Hg an.

Kleiner Kreislauf:
Der Einfluß beider Medikamente auf den pulmonalen kapillären Druck (PCP) war schon in Ruhe eindrucksvoll: Unter Meipranol stieg er signifikant um 24,5 % (von 5,9 ± 1,8 mm Hg auf 7,4 ± 1,6 mm Hg, $P < 0,001$) an und sank nach zusätzlicher Gabe von ISDN auf 5,6 ± 3,2 mm Hg ($P < 0,05$ gegenüber II) ab und lag damit leicht, aber nicht signifikant unter seiner ursprünglichen Höhe. Unter Belastung war diese Veränderung noch ausgeprägter: Der PCP stieg nach Metipranol-Gabe um 35,7 % (22,6 ± 5,8 mm Hg vs 30,7 ± 7,2 mm Hg ($P < 0,002$), sank nach ISDN um 10 mm Hg auf 20,8 ± 8,4 mm Hg ($P < 0,0001$ gegenüber II) ab und lag damit 8 % unter dem Wert der Kontrollergometrie (n.s., Abb. 5 a).

Konsekutiv zum PCP-Anstieg erhöhten sich die Drücke in den Pulmonalarterien:

In Ruhe stieg der PAs bei II um 10,2 % (22,5 ± 2,8 mm Hg vs 24,7 ± 3,7 mm Hg, $P < 0,05$) und sank bei III auf 21,7 ± 5,3 mm Hg leicht unter den Ausgangswert (n.s. gegenüber I). Der PAd stieg unter Betablockade um 6,2 % (8,1 ± 3,0 mm Hg vs 8,6 ± 2,2 mm Hg, n.s.) an und sank nach zusätzlicher ISDN auf 7,7 ± 2,7 mm Hg (n.s. gegenüber I).
Die PAm-Zunahme betrug in Ruhe bei II 9,8 % (13,8 ± 2,4 mm Hg vs 15,2 ± 2,1 mm Hg, $P < 0,02$), bei III kehrte der PAm mit 13,6 ± 3,8 mm Hg auf seine ursprüngliche Höhe zurück.
Bemerkenswert war die Druckzunahme nach Metipranol bei Belastung: Der PAs stieg um 20,1 % (48,2 ± 7,7 mm Hg vs 58,4 ±

12,6 mm Hg, $P < 0,01$) und sank aber nach ISDN auf 50,1 ± 12,3 mm Hg ($P < 0,01$ gegenüber II). Der Unterschied zum Ausgangswert betrug dann nur 4 % (n.s.). Der PAd stieg bei II deutlich um 26,4 % (21,4 ± 5,5 mm Hg vs 27,0 ± 4,9 mm Hg, $P < 0,02$) an und sank bei III auf 23,1 ± 7,6 mm Hg (n.s. gegenüber II). Der Ansteig nach beiden Medikamenten betrug damit nur 8 % (n.s.).
Nach Metipranol stieg der PAm um 28,8 % (33,2 ± 6,8 mm Hg vs 41,5 ± 8,3 mm Hg, $P < 0,01$) an und ging nach ISDN um 7,1 mm Hg auf 34,3 ± 9,1 mm Hg zurück ($P < 0,01$ gegenüber II). Er lag damit nur mehr 3,2 % über dem Ausgangswert (n.s., Abb. 6).

Der rechtstriale Mitteldruck (RAm) zeigte schon in Ruhe bei II einen Anstieg um 35,9 % (3,2 ± 1,5 mm Hg vs 4,3 ± 1,8 mm Hg, $P < 0,01$) und sank bei III sogar um 18,6 % unter seine ursprüngliche Höhe auf 2,6 ± 1,7 mm Hg (n.s.).
Bei Belastung ergab sich ein steiler Druckanstieg nach Betablockade um 76 % (7,3 ± 3,1 mm Hg vs 12,8 ± 3,3 mm Hg, $P < 0,001$) und nach zusätzlicher ISDN-Gabe ein ebenso steiler Abfall auf 8,7 ± 4,4 mm Hg ($P < 0,001$ gegenüber II), so daß nach Gabe beider Medikamente wiederum kein signifikanter Unterschied mehr zu dem Druck in der medikamentenfreien Untersuchungsphase bestand (Abb. 7).
Der errechnete Widerstand in der Lungenstrombahn (PAR) nahm in Ruhe bei II um 24,4 % (1,2 ± 0,32 Wood-E vs 1,5 ± 0,39 Wood-E, $P < 0,001$) und bei III weiter auf 1,7 ± 0,59 Wood-E (n.s. gegenüber II) zu. Während der Ergometrie stieg er noch stärker (um 37,2 %) von 0,86 ± 0,15 Wood-E (I) auf 1,2 ± 0,65 Wood-E (II) und auf 1,3 ± 0,55 Wood-E (III). Im Vergleich zur Kontrolluntersuchung betrug die Zunahme nach Gabe beider Medikamente in Ruhe 41,2 % ($P < 0,05$) und unter Belastung 51,2 % ($P < 0,01$).

2) ST-STRECKEN-VERHALTEN UND ANGINA PECTORIS

Während der medikamentenfreien Untersuchung wiesen 9 der 11 Patienten unter Belastung deutliche ST-Senkungen (über 1,5 mm) auf. Nach Metipranolgabe (II) zeigten 4 von ihnen noch geringe und 5 Patienten überhaupt keine ST-Senkung mehr. Nach zusätzlicher ISDN-Gabe (III) wiesen noch 4 Patienten minimale ST-Depressionen auf (Tab. IV). Die Änderung der ST-Senkung unter Belastung ist in Abb. 9 dargestellt. Sie reduzierte sich nach Betablockade um 66 % (1,8 $\pm$ 0,83 mm vs 0,7 $\pm$ 0,71 mm, $P < 0{,}002$) und nach zusätzlicher ISDN-Gabe nochmals um 12 % auf 0,4 $\pm$ 0,49 mm (n.s. gegenüber II).
Der Rückgang der ST-Senkung nach kombinierter Gabe beider Substanzen betrug somit 78 %.

Von den 7 Patienten mit Angina pectoris-Beschwerden unter Belastung in der medikamentenfreien Untersuchung (I) klagten nach Betablockade (II) noch 5 Patienten und nach zusätzlicher ISDN klagte nur noch ein Patient über Angina pectoris (Tab. IV).

3) SERUMKONZENTRATIONEN VON ISDN UND SEINEN METBOLITEN 2-ISMN UND 5-ISMN:

Die Serumkonzentrationen von 10 mg ISDN in unretardierter Form erreichten einen Mittelwert von 10,6 $\pm$ 19 ng/ml 30 Min. nach oraler Gabe, zum gleichen Zeitpunkt betrugen die Konzentrationen seiner Metabolite jeweils 12,4 $\pm$ 9,5 ng/ml (2-ISMN) und 68,6 $\pm$ 62,9 ng/ml (5-ISMN). Die 60 Min. nach Applikation gemessenen Konzentrationen von ISDN, 2-ISMN und 5-ISMN betrugen 10,7 $\pm$ 17,9 ng/ml, 17,1 $\pm$ 9,5 ng/ml und 90,7 $\pm$ 75,9 ng/ml.

Die mittlere Nitrat-Serumkonzentration (ISDN + Metabolite) betrug 118,5 ± 100,9 ng/ml 60 Min. nach Applikation (Bereich: 44 - 384 ng/ml).

Die Serumkonzentrationen von 5-ISMN und 2-ISMN verhielten sich wie 5,5 zu 1, 60 Min. nach Applikation.

DISKUSSION

Der angestiegene linksventrikuläre enddiastolische Druck während des Angina pectoris Anfalls erhöht über eine Zunahme der diastolischen Wandspannung der linken Herzkammer,den myokardialen Sauerstoffverbrauch und erniedrigt gleichzeitig die Sauerstoffzufuhr über eine Reduktion des Perfusionsdruckes (121). Betablocker und Nitrate wirken diesem Pathomechanismus entgegen. Die ß-Blocker setzen durch ihre kompetetive Affinität zu den ß-Adrenorezeptoren die sympathische Erregung des Herzens herab. Bereits in Ruhe, mehr noch bei Belastung, werden die Herzfrequenz und aber auch die Kontraktilität herabgesetzt. Das Herzminutenvolumen und damit die Herzarbeit werden verringert: Der Sauerstoffverbrauch nimmt ab. Allerdings kommt es zu einem unerwünschten Anstieg des enddiastolischen Druckes, vor allem bei Belastung und damit zu einem erniedrigten O_2-Angebot durch Reduktion des Perfusionsdruckes.
Die Nitrate führen über eine Senkung der Vorlast zu einer Abnahme des Kammerdurchmessers und damit der Wandspannung, zu einem geringeren Sauerstoffverbrauch und zu einer besseren Durchblutung. Infolge einer zusätzlichen Arterienerweiterung kommt es zu einer geringen Blutdrucksenkung aber auch zu einer kompensatorischen Steigerung der Herzfrequenz, die den O_2-Bedarf erhöht. Während Koronarkranke nach Betablockade die gleiche äußere Arbeit mit einer niedrigeren Herzarbeit und einem niedrigeren myokardialen O_2-Verbrauch, aber unter gesteigertem enddiastolischen Druck leisten, finden sich nach zusätzlicher Nitratgabe ein wesentlich niedrigerer linksventrikulärer enddiastolischer Druck bei gleicher Belastung (70). Damit gleichen sich die Nachteile der beiden Medikamente (ansteigender enddiastolischer Druck bzw. ansteigende Herzfrequenz) gegenseitig aus, so daß

sich eine Kombinationstherapie anbietet. Gegen eine solche Kombination spricht allerdings der gleichsinnige Einfluß beider Pharmaka auf das Herzzeitvolumen, das sowohl durch Senkung von Herzfrequenz und Kontraktilität (Betablocker-Effekt) als auch durch Senkung der Vorlast (Nitrat-Effekt) vermindert wird. Es ist zu befürchten, daß die erzielte O_2-Einsparung des Herzens mit einer Minderperfusion und Leistungseinschränkung erkauft wird.
Das Ziel dieser Arbeit war festzustellen, ob und wieweit bei oraler Verabreichung beider Substanzen im Akutversuch der durch den Beta-Blocker Metipranol (Disorat^R) bewirkte Anstieg des Füllungsdruckes durch Isosorbiddinitrat in unretardierter Form (Corovliss^R) wieder ausgeglichen werden kann und weiterhin, ob es durch die zusätzliche ISDN-Gabe zu einem noch weiteren Abfall des Herzzeitvolumens kommt. Weiterhin sollte der Einfluß dieser Medikamente auf die Angina pectoris-Symptomatik und auf das ST-Streckenverhalten überprüft werden und der Blutspiegel des ISDN und seiner Metabolite bestimmt werden.

Bei allen Patienten war die Senkung der Herzfrequenz durch Metipranol sowohl in Ruhe (19 %) als auch bei Belastung (11 %) eindeutig. Bekanntlich kommt es gerade bei hohen Ruhefrequenzen, wie sie unser Patientengut mit einem Mittelwert von 80/min. zeigte, zu einem deutlichen Herzfrequenzabfall unter Beta-Rezeptorenblockade (108). Die zusätzliche Gabe von Isosorbiddinitrat beeinflußte die Herzfrequenz sowohl in Ruhe als auch bei Belastung nicht weiter. Dies ist ein Hinweis dafür, daß der typische Betablocker-Effekt während des ganzen Untersuchungszeitraumes erhalten blieb.
Der Cardiac Index (CI) sank nach Metipranol schon in Ruhe um 22 % und bei Belastung um 18 %. Zusätzliches ISDN bewirkte unter Ruhebedingungen einen noch weiteren Abfall

des Cardiac Index um 11 %. Während Belastung trat jedoch keine weitere Reduktion des Cardiac Index auf (Abb. 8). Dies beruht darauf, daß die deutliche Abnahme des CI in Ruhe nach Beta-Blockade vorwiegend auf die starke Verminderung der Frequenz um 19 % zurückging (das Schlagvolumen wurde dabei in Ruhe kaum beeinflußt (2,5 %). Dagegen war die Abnahme des Cardiac Index bei Belastung sowohl auf eine Verminderung der Frequenz um 11 % als auch des Schlagvolumens (8 %) zurückzuführen.
Unter Ruhebedingungen führte die zusätzliche Nitrat-Gabe zu einer noch weiteren Reduktion von Schlagvolumen um 15 % und Cardiac Index um 11 %, da bei normalen Füllungsdrucken der "Pooling-Effekt" der Nitrate zu einer Abnahme des Schlagvolumens führt (70). Unter körperlicher Belastung dagegen bewirkte die zusätzliche Nitratgabe keinen weiteren Abfall der Förderleistung, im Gegenteil, es zeigte sich sogar eine Tendenz zur Zunahme des Schlagvolumens und des Cardiac Index (Abb. 8). Als Erklärung bietet sich an, daß die Senkung der ß-Blocker induzierten hochpathologischen Füllungsdrucke in den hämodynamisch günstigen oberen Normbereich gleichzeitig die Myokardperfusion, d.h. Sauerstoffversorgung verbesserte. Nach tierexperimentellen Untersuchungen (76) ist der Anstieg des Schlagvolumens bei Belastung nicht auf eine inotorpe Wirkung des ISDN zurückzuführen, da hierfür therapeutische Dosierungen nicht ausreichen.
Unter ß-Blockade kommt es bei Koronarkranken und bei Gesunden während Belastung zu einem deutlichen Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (14, 43, 70, 81, 87, 97, 98, 122). Dementsprechend zeigten 10 der 11 Patienten einen Anstieg des pulmonalen Verschlußdruckes in Ruhe und bei Belastung, der durch ISDN wieder auf die Kontrollwerte gesenkt werden konnte (vgl. Abb 5 b).
Gelichsinnig verhielten sich der Pulmonalarterien- und der rechtsatriale Mitteldruck. Unter ß-Blockade stieg der mittlere

linksventrikuläre Füllungsdruck bei Belastung um 36 %, nach ISDN entsprach er dagegen wieder dem Kontrollwert.
Durch Senkung von Vor- und Nachlast begünstigen Nitrate die Herzarbeit, so daß die bei Belastung unter ß-Blockade in Richtung zunehmender linksventrikulärer Depression verschobene Funktionskurve teilweise normalisiert wurde (70, 96, 122, 131).
Bei einem der untersuchten Patienten (3-Gefäßerkrankung mit abgelaufenen inferiorem Myokardinfarkt) trat eine V-Welle (mit 48 mm Hg bei einem PCP von 38 mm Hg) nach Metipranol bei 100 Watt auf, die sich nach ISDN weitgehend zurückbildete (auf 26 mm Hg bei einem PCP von 29 mm Hg). Sie ist wahrscheinlich auf eine ischämische Papillarmuskeldysfunktion zurückzuführen, die bekanntlich gut auf Nitrate anspricht (2).

Die Wirkung von Metipranol und ISDN auf das ST-Streckenverhalten im EKG und auf die pectanginösen Beschwerden bei Belastung stimmte gut mit den Ergebnissen von Untersuchungen mit anderen ß-Blockern bzw. Isosorbiddinitrat in anderer Galenik überein (39, 58, 60, 93, 129, 139). So war die Abnahme der ST-Streckensenkung bei der gleichen Belastungsstufe gegenüber den medikamentenfreien Kontrollen ausgeprägt und betrug nach Metipranol allein 66 %, nach Gabe beider Substanzen sogar 78 % (Abb. 9). Angina pectoris-Beschwerden wurden unter Metipranol allein noch von 5 Patienten und bei der Kombinationstherapie nur noch von einem Patienten angegeben (Tab. IV). Damit war die Kombinationstherapie deutlich der reinen ß-Blockergabe überlegen (93).

Die gaschromatographisch bestimmten Serumkonzentrationen (Einzelwerte in Tabelle V) von ISDN und seinen Metaboliten 2-ISMN und 5-ISMN streuten individuell sehr stark, obwohl

ein ISDN-Präparat mit hoher und konstanter Resorptionsquote verwendet wurde (18, 19). Die mittlere Serumkonzentration von ISDN stimmte gut mit den von Chasseaud gemessenen Werten überein (18, 19). Das Verhältnis der Serumkonzentration von 5-ISMN zu 2-ISMN betrug 5,5 : 1, im Vergleich 3 : 1 bei Orri et al (85) und 7 : 1 bei Sisenwein (109). Nach Michel (79) beeinflussen 2- und 5-Isosorbidmononitrate ischämische Veränderungen des Belastungs-EKG`s qualitativ in gleicher Weise wie ISDN und haben eine vergleichbare hämodynamische Wirkung (112).
Zwischen Höhe der Serumspiegel und Hämodynamik ließ sich kein statistisch sicherer Zusammenhang herstellen. So zeigte Patient Nr. 7 (Tab. V, III) mit sehr hoher Gesamtserumkonzentration (um 380 ng/ml) nur eine durchschnittliche (24 %), dagegen Patient Nr. 1 mit einer mittleren Serumkonzentration (44 ng/ml) eine ausgeprägte Reduktion (54 %) des mittleren linksventrikulären Füllungsdruckes.
Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse sind die individuell verschieden schnelle Metabolisierung in der Leber und der Umstand, daß ein Teil der Untersuchten zuvor unter chronischer Nitrattherapie stand, in Betracht zu ziehen.
Diese Ergebnisse einer oralen Kurzzeituntersuchung (Akutversuch) sind nicht notwendigerweise auf eine Dauertherapie übertragbar. So müssen eine Toleranzentwicklung unter einer oralen Dauertherapie von Nitraten (3, 11, 36, 83, 124) und eine Blutdrucksenkung bei chronischer ß-Blocker-Therapie berücksichtigt werden.

Insgesamt ließen sich unter einer oralen Gabe von Metipranol und ISDN eine deutliche Verbesserung der zentralen Hämodynamik, der ischämischen EKG-Veränderung und der Angina pectoris bei Belastung nachweisen. Ungünstige Teilwirkungen der einzelnen Substanzen auf Sauerstoffangebot und -verbrauch des Myokards wurden reduziert (Herzfrequenzsteigerung, Senkung von Vorlast und Anstieg der Füllungsdrucke) und

günstige Teilwirkungen ergänzten sich (Abnahme der Wandspannung, Senkung der Inotropie und Blutdrucksenkung). Hiervon ausgenommen waren Schlagvolumen und Cardiac-Index in Ruhe. Durch additive Wirkung beider Substanzen zeigte sich hier zum Teil eine Abnahme bis in pathologische Bereiche, was die Gefahr einer Minderperfusion in sich birgt. Jedoch ließ sich unter Belastung auch für diese beiden Parameter eine positive Wirkung der Kombinationsbehandlung nachweisen.

Der verbesserten Hämodynamik entsprachen eine Beschwerdefreiheit fast aller Patienten und eine weitgehende Reduktion der ST-Streckensenkungen bei der zusätzlichen oralen Gabe von ISDN. So belegen unsere Befunde, daß sich bei der oralen medikamentösen Behandlung der koronaren Herzerkrankung die Kombination von ß-Blockern mit ISDN insbesondere unter Belastung sehr günstig auswirkt.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 11 medikamentenfreien männlichen Patienten mit angiographisch gesicherten, signifikanten Koronarstenosen wurden zentrale Hämodynamik (Swan-Ganz-Einschwemmkatheter), ST-Strecken-Verhalten sowie Angina pectoris-Symptomatik in Ruhe und während Ergometerbelastung im Liegen untersucht und Serumspiegel von ISDN, 2- und 5-ISMN gaschromatographisch bestimmt. Untersucht wurde vor und 60 Min. nach 5 mg Metipranol oral (II) sowie 60 Min. nach zusätzlicher oraler Gabe von 10 mg ISDN in unretardierter Form (III).

1. Hämodynamik:

Der Cardiac Index sank in Ruhe nach Metipranol um 22 % ($P<0,001$) und bei Belastung um 18 % ($P<0,002$). Die zusätzliche ISDN-Gabe führte in Ruhe zu einem weiteren Abfall des CI um 33 % vom Ausgangswert ($P<0,0001$), während bei Belastung keine weitere Reduktion des CI auftrat (n.s.). Bezogen auf die jeweiligen Ruhewerte stieg der CI unter Belastung bei I um 77 %, bei II um 89 % und bei III um 121 % an.

Gegenüber der Kontrolluntersuchung fiel die Herzfrequenz in Ruhe und bei Belastung nach Betablockade (II) signifikant ab (18,6 % bzw. 10,9 %) und änderten sich nach Nitrat-Gabe (III) nicht wesentlich. Das Schlagvolumen sank bei II in Ruhe nur um 2,5 % (n.s.) und bei III jedoch nochmals 15 % ($P<0,002$). Die Senkung des SV während Belastung war weitaus deutlicher (8 %, $P<0,02$). Die zusätzliche ISDN-Gabe führte dagegen zu einem leichten Anstieg des SV unter Belastung.

Mit einer Ausnahme zeigten alle Patienten einen starken Anstieg des PCP nach Betablockade in Ruhe um 24,5 % ($P<0,001$) und bei Belastung um 35,7 % ($P<0,002$). Zusätzliches ISDN

senkte diese erhöhten PCP-Werte in Ruhe (n.s.) und bei Belastung ($P < 0{,}002$) unter die Kontrollwerte. Der mittlere Pulmonalarteriendruck (PAm) und der rechtsatriale Mitteldruck verhielten sich gleichsinnig.

. ST-Strecken-Verhalten und Angina pectoris-Symptomatik bei Belastung

Metipranol bewirkte einen Rückgang der ST-Senkung im Belastungs-EKG um 66 % ($P < 0{,}002$), die durch zusätzliche ISDN-Gabe um weitere 12 % zurückging. Der Rückgang nach beiden Medikamenten betrug somit 78 % ($P < 0{,}001$).
Von den 7 Patienten mit Angina pectoris-Symptomatik in der Kontrolluntersuchung klagten nach Betablockade noch 5 Patienten und nach ISDN klagte noch ein Patient über typische Beschwerden.

3. Serumkonzentrationen von ISDN, 2- und 5-ISMN:

Der zeitliche Ablauf der Serumkonzentration, der Anteil der Mono- und Dinitrate, sowie die einzelnen Maximalkonzentrationen zeigten erhebliche individuelle Schwankungen. Ein statistischer Zusammenhang zu den hämodynamischen Veränderungen ließ sich nicht sichern.

Herrn Prof. Dr. König und Herrn Dr. Doering danke ich für die Betreuung dieser Arbeit herzlich. Für ihre Hilfe bei den Messungen danke ich den Kollegen Herrn Dr. Hacker und Herrn Dr. Reiser, sowie Frau Förster und Frau Grumer.

Abbildungen und Tabellen

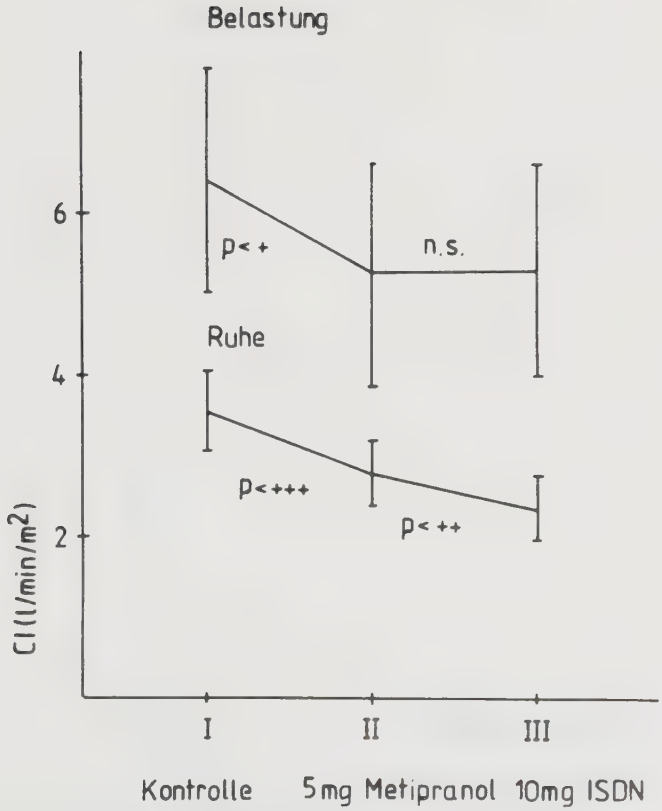


Abb. 1 Änderungen des Cardiac Index (CI) in Ruhe und während Ergometerbelastung jeweils 60 min. nach oraler Gabe von Metipranol und Isosorbiddinitrat

+++ = $p < 0{,}0001$
++ = $p < 0{,}001$
+ = $p < 0{,}002$

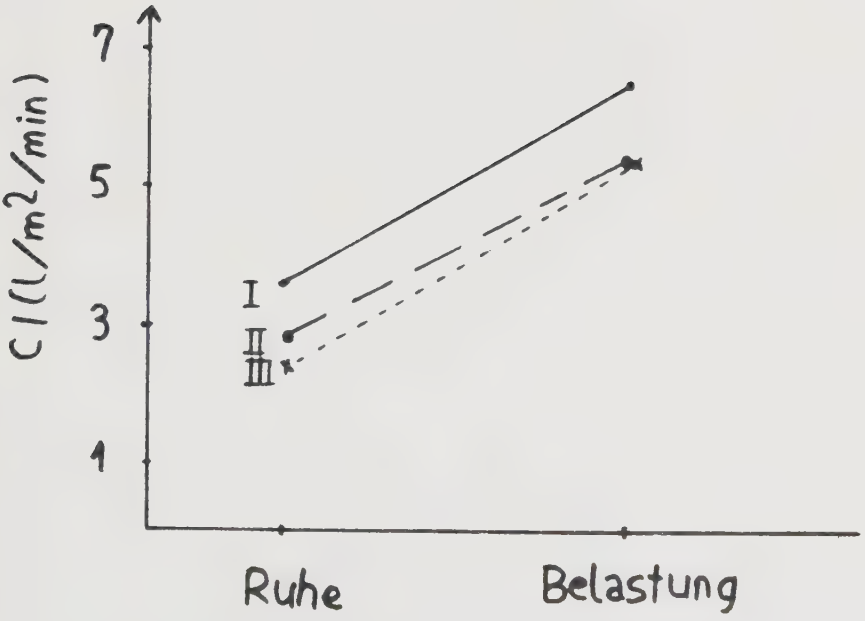


Abb. 2 Änderung des Cardiac Index (CI) in Ruhe und während Belastung (I=medikamentenfrei, II=nach Betablockade und II=nach zusätzl. ISDN-Gabe).

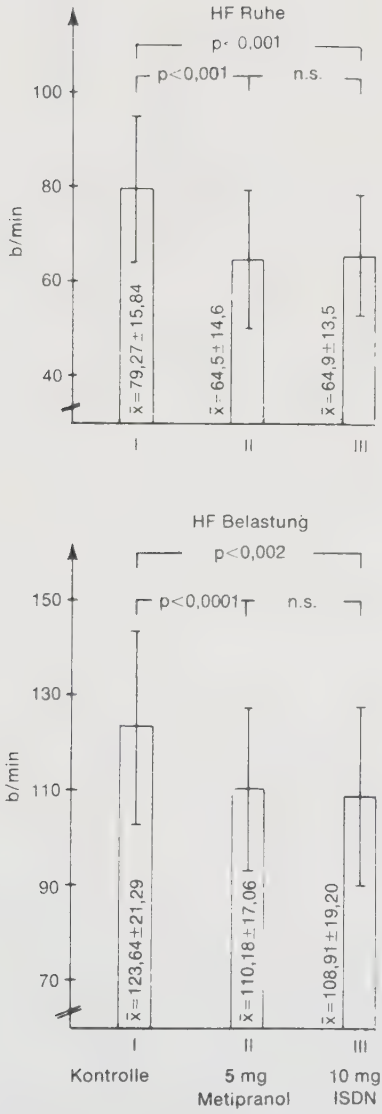


Abb. 3 Änderungen der Herzfrequenz nach Betablockade (II) und nach Nitratgabe (III) gegenüber der Kontrolluntersuchung (I)

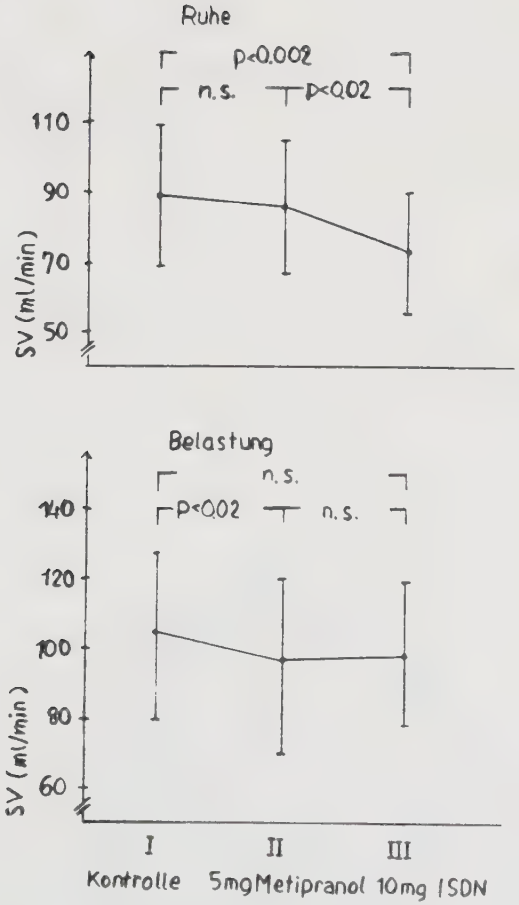


Abb. 4 Änderungen des Schlagvolumens (SV) nach Betablockade (II) und nach Nitratgabe (II) gegenüber der Kontrolluntersuchung (I) in Ruhe und während Belastung

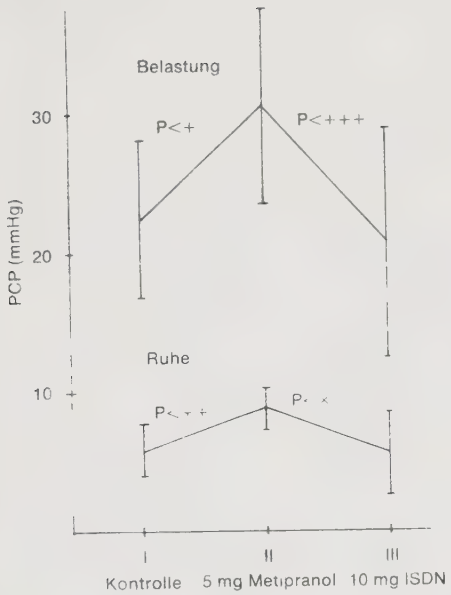


Abb. 5 a Änderungen des pulmonalen arteriolären Druckes (PCP) in Ruhe und während Belastung nach Betablockade (II) und nach Isosorbiddinitrat (III)

+++ = p < 0,0001
++ = p < 0,001
+ = p < 0,002
x = p < 0,05

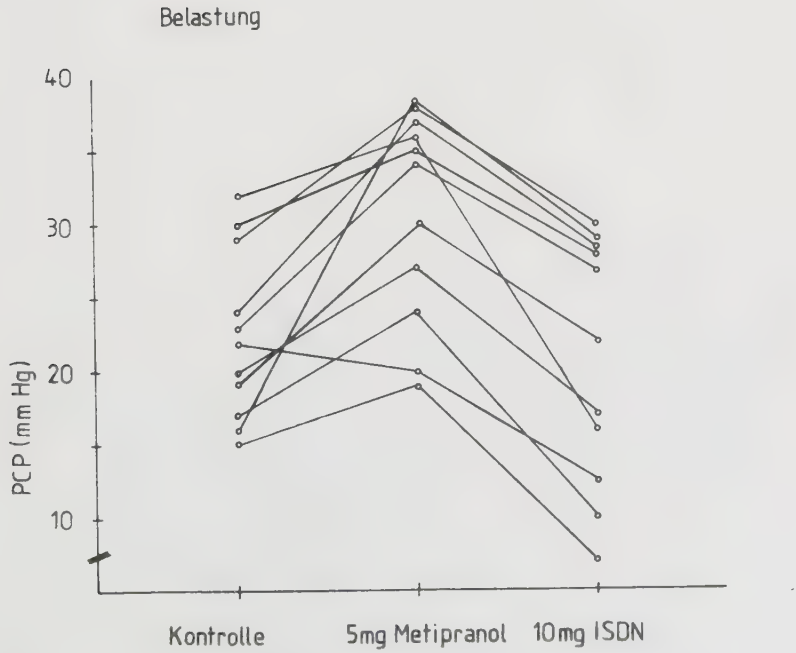


Abb. 5 b Darstellung der Einzelwerte der Änderungen des pulmonalen arteriolären Druckes während Ergometerbelastung

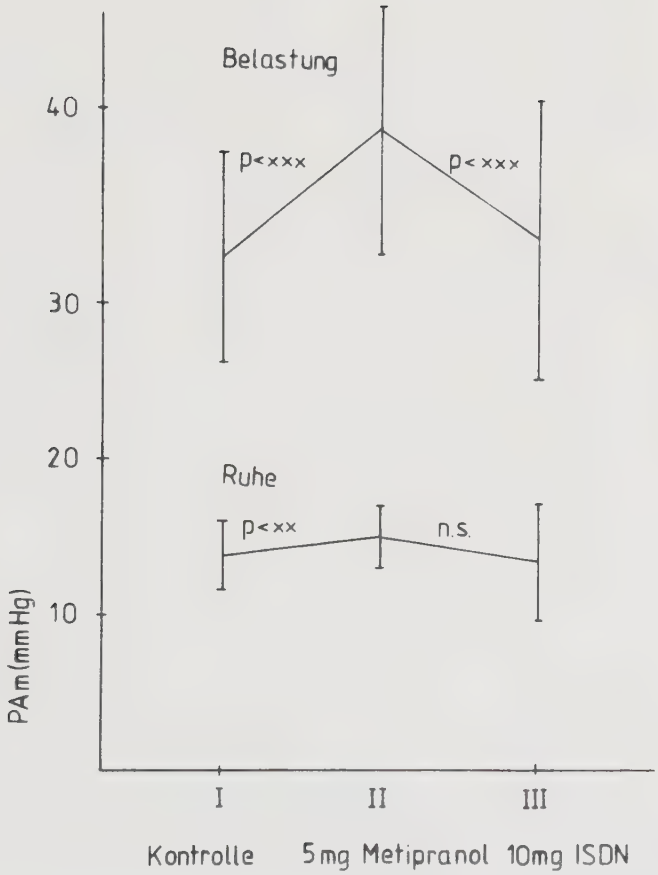


Abb. 6 Änderungen des mittleren Pulmonalarterien-Druckes (PA_m) nach Betablockade und nach zusätzlicher Isosorbiddinitratgabe

xxx = $p < 0,01$
xx = $p < 0,02$

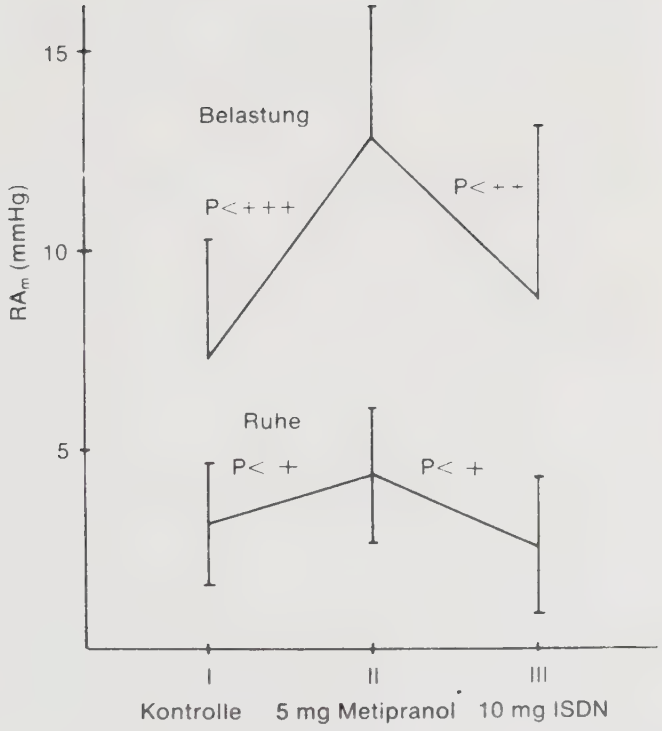


Abb. 7 Änderungen des mittleren rechtsatrialen Druckes (RA_m) nach Betablockade (II) und nach Isosorbiddinitrat (III) in Ruhe und während Ergometerbelastung. Die Messungen erfolgten jeweils 60 min. nach oraler Applikation

+++ = $p < 0{,}0001$
++ = $p < 0{,}001$
+ = $p < 0{,}01$

Abb. 8 Hämodynamische Parameter (PCP, SV, HF, CI) medikamentenfrei (I), nach Metipranol (II) und nach zusätzl. ISDN (III): Prozentuale Änderung der Mittelwerte von 11 Patienten im Vergleich zum medikamentenfreien Mittelwert, in Ruhe und bei Belastung

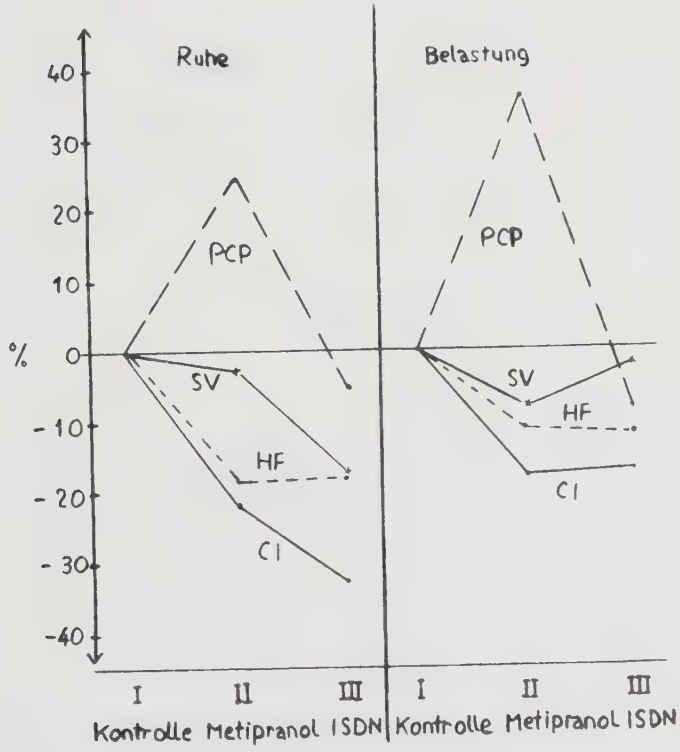


Abb. 9 Änderung der ST-Strecke in Millimetern während Kontrolluntersuchung (I) sowie nach Betablockade (II) und nach Nitratgabe (III)

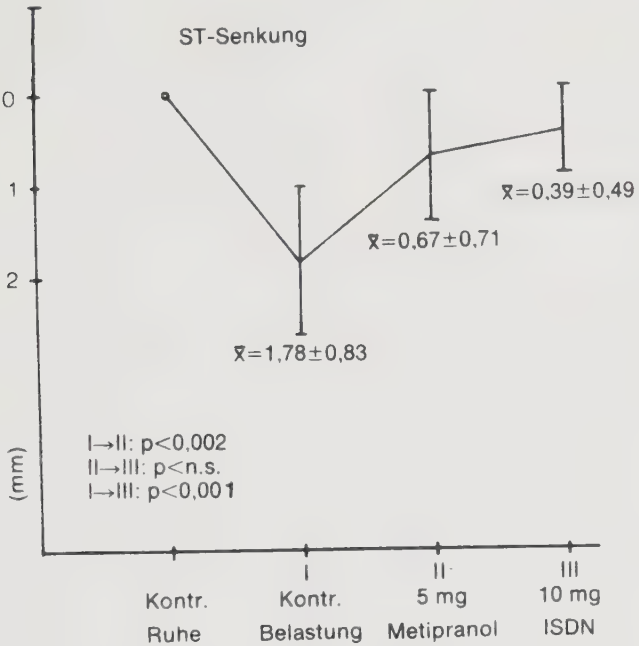


Tabelle 1 Patientengut, Alter in Jahren, Watt-Stufe der Ergometerbelastung. HW = Hinterwandinfarkt; VW = Vorderwandinfarkt; RIVA = Ramus interventr. anterior, CX = Ramus circumflexus, RCA = rechte Coronararterie; + = vorhanden; – = nicht vorhanden

Patient Nr	Alter (Jahre)	Belastung Watt	Infarkt-lokalisation	Stenosen > 80 % RIVA	CX	RCA	Pos. Belast.-EKG ST-Senkung > 1,5 mV	Typ Ang. Pectoris
1	61	80	Ø	+	–	–	+	–
2	46	100	HW	+	–	+	–	–
3	41	70	HW	+	+	+	–	–
4	34	20	VW	+	–	+	+	+
5	56	110	VW	+	+	+	+	+
6	50	120	HW	+	+	+	+	–
7	70	80	HW	–	–	+	+	+
8	53	100	HW	+	+	+	+	+
9	66	40	Ø	+	–	–	+	+
10	41	40	HW	+	–	+	+	+

Tabelle II Darstellung der Einzelwerte von Schlagvolumen (SV), Herzfrequenz (HF), Herzzeitvolumen (HZV) und Cardiac-Index (CI) in Ruhe (R) und Belastung (B) während Kontrolle (I), nach Metipranol (II) und nach Isosorbiddinitrat (III)

Patient	Zeit d Messung	SV (ml) R	SV (ml) B	HF (b/min) R	HF (b/min) B	HZV (l/min) R	HZV (l/min) B	CI (l/min/m²) R	CI (l/min/m²) B
1	I	95	109	63	115	5,97	12,31	2,57	5,30
	II	111	100	47	102	5,23	9,74	2,52	4,20
	III	68	113	59	100	4,02	10,51	1,73	4,53
2	I	91	113	90	140	8,20	15,23	4,10	7,62
	II	90	91	70	124	6,28	12,17	3,14	6,08
	III	98	103	54	130	5,28	12,92	2,74	6,46
3	I	72	85	110	161	7,92	12,61	4,40	7,01
	II	63	85	91	138	5,74	10,61	3,19	5,89
	III	62	89	94	139	5,82	11,81	3,23	6,21
4	I	123	131	56	87	6,88	11,67	3,44	5,83
	II	113	112	44	78	4,96	8,59	2,48	4,30
	III	104	119	43	74	4,68	8,89	2,34	4,44
5	I	108	138	72	120	7,78	16,70	3,78	8,11
	II	89	130	74	114	6,56	14,33	3,18	6,96
	III	80	131	70	117	5,59	14,89	2,71	7,23
6	I	119	133	70	145	8,32	18,13	4,22	9,20
	II	111	141	58	125	6,44	16,52	3,27	8,39
	III	87	127	61	115	5,34	15,28	2,71	7,76
7	I	62	75	90	119	5,58	8,97	3,21	5,16
	II	80	68	63	110	5,02	7,39	2,89	4,25
	III	50	68	80	116	4,00	7,95	2,30	4,57
8	I	78	82	69	120	5,40	9,44	2,92	5,10
	II	73	76	59	111	4,32	7,88	2,33	4,26
	III	71	79	56	121	3,95	8,88	2,14	4,80
9	I	66	73	90	130	5,90	9,10	3,28	5,06
	II	62	72	85	115	5,31	8,23	2,95	4,57
	III	57	83	72	97	4,08	8,05	2,27	4,47
10	I	73	94	90	129	6,59	12,17	3,35	6,18
	II	71	79	65	109	4,64	8,60	2,36	4,37
	III	64	77	63	104	4,04	8,05	2,05	4,09
11	I	88	113	72	94	6,34	10,64	3,45	5,78
	II	87	102	54	86	4,69	8,54	2,55	4,64
	III	62	92	60	85	3,74	7,69	2,03	4,18

Tabelle III Darstellung der Einzelwerte von mittlerem rechtsatrialem Druck (RA_m), mittlerem Pulmonalarteriendruck (PA_m) und pulmonalarteriolärem Druck (PCP) in Ruhe (R) und während Belastung (B) - jeweils während Kontrolle (I), nach Metipranol (II) und nach Isosorbiddinitrat (III)

Patient	Zeit d. Messung	RA_m (mmHg) R	B	PA_m (mmHg) R	B	PCP (mmHg) R	B
1	I	2,5	5,0	11	43	5	32
	II	2,5	10,5	13	45	6	35
	III	1,5	5,5	10	27	5	16
2	I	5,0	13,5	16	40	8	30
	II	6,0	17,5	19	43	10	35
	III	7,0	17,0	20	40	10	28
3	I	2,5	6,0	14	34	6	23
	II	3,5	10,0	15	45	7	35
	III	1,5	5,0	15	38	3	28
4	I	5,0	8,5	15	30	8	22
	II	7,0	14,0	15	29	9	20
	III	3,0	11,0	19	25	13	15
5	I	3,0	10,0	14	33	5	19
	II	4,0	12,5	14	37	6	30
	III	3,5	7,0	13	35	6	22
6	I	6,0	13,0	18	43	9	30
	II	7,0	19,0	17	52	9	38
	III	4,0	16,0	14	43	5	30
7	I	2,5	9,0	15	33	5	24
	II	3,5	14,0	16	43	7	37
	III	2,0	7,5	15	48	5	28
8	I	2,5	3,5	14	26	4	16
	II	3,0	13,0	17	50	6	38
	III	1,5	10,0	9	40	4	29
9	I	2,5	7,0	11	27	4	20
	II	2,0	8,0	15	48	8	27
	III	1,0	7,5	15	38	3	17
10	I	2,5	4,0	14	27	7	17
	II	5,5	12,0	15	38	8	24
	III	2,0	4,0	10	23	4	9
11	I	1,0	6,0	10	26	4	16
	II	3,5	10,0	11	26	5	19
	III	1,5	5,5	9	20	4	7

Tab. IV ST-Senkung (mm) und Angina pectoris bei identischer Belastung, medikamentenfrei (I), nach Betablockade (II) und nach Nitratgabe (III), +=vorhanden, -=nicht vorhanden.

Patient	I		II		III	
	ST-Senk.	Ang. pec	ST-Senk.	Ang. pec	ST-Senk.	Ang. pec
1	1,5	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-
4	1,5	+	1	-	1	-
5	2	+	1,5	+	1	+
6	1,5	-	-	-	-	-
7	2	++	1,5	-	1	-
8	2	++	-	+	-	-
9	3	+	2,5	+	-	-
10	1,5	+	-	+	-	-
11	3,5	++	1,5	+	1	-

Tabelle V Serumkonzentration der Isosorbiddinitrat-Metaboliten. Die angegebenen Werte gelten nach Abzug des Leerwertes. Die Untersuchung fand nach 12stündiger Therapiepause statt. I = 30 min nach oraler Applikation; II = 60 min nach oraler Applikation; ISDN = Isosorbiddinitrat; 2-ISMN = 2-Isosorbidmononitrat, 5-ISMN = 5-Isosorbidmononitrat

Patient	Serum-proben	Serum-Konzentr. (ng/ml) ISDN	2-ISMN	5-ISMN	Vorbehandlung mit ISDN in mg/die
1	I	19	8	40	60
	II	0	7	37	
2	I	0	0	0	40
	II	16	16	82	
3	I	9	10	163	keine
	II	0	9	40	
4	I	62	26	165	80
	II	26	18	109	
5	I	5	16	64	40
	II	2	15	76	
6	I	6	6	21	60
	II	8	13	43	
7	I	0	2	0	80
	II	55	41	288	
8	I	5	14	55	60
	II	0	23	82	
9	I	0	12	45	keine
	II	0	14	30	
10	I	0	30	133	keine
	II	0	15	120	

LITERATURVERZEICHNIS

1. Abrams, J.
usefullness of long-acting nitrates in cardiovascular disease.
Am.J.Med. 64: 183 - 186 (1978)

2. Abrams, Jonathan
Nitroglycerin and Long-Acting Nitrates
New Engl.J.Med. Vol. 302, No. 22: 1234 - 1237 (1980)

3. Abrams, J.
Nitrate tolerance and dependence
Amer. Heart J., Vol 99, No. 1: 113 - 123 (1980)

4. Bertsch, W., K. Dietmann, H. Leinert and G. Sponer
Cardiac Action of Carazolol and Methypranol in Comparison with other ß-Receptor Blockers
Arzneim.-Forsch. 27: 1022 (1977)

5. Bartsch, W., G. Sponer and K. Dietmann
Experiments in Animals on Pharmacological Effects of Methypranol in Comparison with Propranolol and Pindolol
Arzneim.-Forsch. 27: 2391 (1977)

6. Bachmann, K., R.Zerzawy und H. Fleischer
Beurteilung von Nitropräparaten bei Koronarkranken im Alltag mittels Telemetrie
aus: W. Rudolph, W. Siegenthaler (Hg.):
Nitrate Wirkung auf Herz und Kreislauf
1. Nitrat-Symposium Stockholm 1975, Urabn & Schwarzenberg.
München-Berlin-Wien 1976

7. Battock, D., H. Alvarez, C.A. Chdsey
Effects of Propranolol and isosorbid dinitrate on exercise performance and adrenergic activity in Patients with Angina pectoris

8. Battock, D., Lewitt, P, Steele, P.
Effects of ISDN and Nitroglycerin on central circulatory dynamics in coronary artery disease
Am. Heart J. 92: 455 - 458 (1976)

9. Behrenbeck, D.W. und H.H. Hilger
Beeinflußung von Koronardurchblutung und Koronarangiogramm durch Nitrate
Nitrat-Synposium Stockhol 1975 in: "Nitrate" von Rudolph und Siegenthaler, Urban & Schwarzenberg

10. Bierner, M., E. Fleck, J. Dirschinger, U. Klein und W. Rudolph
Die Bedeutung der Koronararterienverkalkung
Herz 3: 336 - 343 (1978)

11. Blasini, R., U. Brügmann, A. Mannes, K.L. Froer, D. Hall, W. Rudolph
Wirksamkeit von Isosorbiddinitrat in retardierter Form bei Langzeitbehandlung
Herz 5: 298 - 305 (1980)

12. Medinische Forschung Boehringer Mannheim GmbH
Klinische Pharmakologie
Mannheim, Sept. 1977

13. Klinische Forschung Boehringer Mannheim GmbH
Verlaufsbeobachtung bei Dauertherapie in der Praxis mit DISORAT^{R}
Mannheim, März 1977

14. Bolte, H.D.
Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern bei koronarer Herzerkrankung
Internist 19: 520 - 526 (1978)

15. Bussmann, W.D.
Wirkung von Nitroglycerin i.v. und ISDN oral beim akuten Myokardinfarkt
Nitrat-Symposium Stockholm 1975 in: "Nitrate von Rudolph und Siegenthaler, Urban & Schwarzenberg

16. Bussmann, W.D.
Wirkung von Nitraten auf Hämodynamik, myokardiale Ischämie und Infarktgröße bei Patienten mit und ohne Linksinsuffizienz
Herz 3, Nr. 9: 206 - 226 (1978), Nitrat-Symposium Berlin

17. Cavalli-Sforza, L.
Biometrie
Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1972)

18. Chasseaud, L.F., W.H. Down
Pharmacokinetics of orally administered isosorbide dinitrate
aus: W. Rudolph, W. Siegenthaler (hg.): Nitrate-Wirkung auf Herz und Kreislauf:
1. Nitrat-Symposium Stockholm 1975, Urban & Schwarzenberg. München-Berlin-Wien 1976

19. Chasseaud, L.F., T. Taylor
Plasma concentrations and comparative bioavailability of isosorbide dinitrate after sublingual, oral or cutaneous doses to human subjects
Herz 3, Nr. 3: 206 - 226 (1978), Nitrat-Symposium Berlin

20. Cyran, J., H. Hellwig, H.D. Bolte, F.J. Karabensch, R. Krüger, B. Lüderitz
Einfluß von Nitrglycerin auf die myokardiale Pumpfunktion bei Linksherzinsuffizienz
Herz/Kreislauf 10, Nr. 3: 116 - 123 (1978)

21. Danahy, D.T., Burwell D.T., Aronow, W.S., Prakash, R.
Subtained Hemodynamic and Antianginal Effects of High Dose Oral Isosorbide Dinitrate
Circulation 55: 381 - 387 (1977)

22. Davis, James A., M.D. Bert, H. Wiesel, M.D.
The Treatment of Angina pectoris with a Nitroglycerin ointment
Am.J.med. Scienc., Vol 230, Nr. 3 (1955)

23. Davis, James, A.,
Nitroglycerin by inunction in the Treatment of Angina pectoris
The Journal of the medical Association of the State of Alabama (1959)

24. Dietmann, K., G. Döring, W. Akpan und E. Schröter
Die Bestimmung äquipotenter ß-Sympathikolytischer Dosen von Methypranol im Vergleich zu Propranolol an gesunden Prabanden im Belastungsversuch
Herz/Kreislauf 9: 783 - 789 (1977)

25. Distante, A., S. Severi, A. Biagini, A. Maseri
Management of instabile angina at rest by continous infusion of Isosorbide dinitrate. A double cross-over study in coronary care unit
Herz 3: 206 - 226, Nitrat-Symposium Berlin 1978

26. Dirschinger, J., E. Fleck, A. Redl, W. Rudolph
Regionale Blutflußverteilung (RMBF) und deren Beeinflussung durch ISDN bei Patienten mit und ohne koronare Herzerkrankung
Verh. DTSCH Ges.Kreislaufforsch. 41: 180 - 181 (1975)

27. Dirschinger, J., E. Fleck, A. Redl, W. Rudolph
Das Verhalten der regionalen Myokarddurchblutung (RMD) in stenoseabhängigen Herzmuskelbezirken vor und nach Nitratgabe.
Z. Kardiol., Suppl. 2: 59 (1975)

28. Down, H.W., L.F. Chasseaud
The metabolism of isosorbide dinitrate
Herz 3, Nitrat-Symposium Berlin 1978

29. Documenta Geigy-Wissenschaftliche Tabellen
6. Auflage Basel (1962)

30. Epstein, St.E., B.F. Robinson, R.L. Kahler, E. Brauwald
Effects of beta-adrenergic blokade on the cardiac response to maximal and submaximal exercise in man
J.clin.Invest. 44: 1745 (1965)

31. Fitzpatrick, G.F., Hampson, L.G., Burgess, J.H.
Bedside determination of left atrial Pressure
C.M.A. Journal 106: 1293 (1972)

32. Forrester, J.S., Diamond, G., McHugh , T.J.
Filling pressures in the right and left sied of the heart in acute myocardial infarction
New Engl.J.Med. 285: 190 - 193 (1971)

33. Forrester, J.S., Ganz, W., Diamond, G., McHugh, T.J., Chonette, D.W., Swan, H.J.C.
Thermodilution Cardiac Output Determination with A Single Flow Directed Catheter
Amer.Heart J. Vol.83, No. 3: 306 - 311 (1972)

34. Gaasch, W.H.
The influence of acute alterations in coronary blood flow on left ventricular diastolic compliance and wall thickness
Eur.J.card. 7, Supp.: 147 - 161 (1978)

35. Garrett Lee, Dean, T., Mason, Antony, N., De Maria
Effects of Long-Term Oral Administration of Isosorbide Dinitrate on the Antianginal Response to Nitroglycerin
The Amer.J. Cardiol. Vol 41: 82 (1978)

36. Garret Lee, D.T. Mason, E.A. Amsterdam, R.R. Miller and A.N. De Maria
Antianginal Efficacy of Oral Therapy With Isosorbide Dinitrate Capsules Prolonged Benefit Shown by Exercise Therapy in Patients With Ischemic Heart Disease
Chest 73: 237 - 332 (1978)

37. Gibson D.G., J.H. Doran, T.A. Traill and D. J. Brown
Regonal abnormalities of left ventricular wall movement during isovolumic relation in Patients with ischemic heart disease
Eur. J.Cardiol., 7. Supp.: 251 - 264 (1978)

38. Goebel, G., G.A. Mannes, W. Kafka, W. Rudolph
Dosis-Wirkungs-Beziehung und Plasma-Konzentration von Langzeit-Isosorbiddinitrat bei Patienten mit KHK. Doppelblindstudie
Herz 3, Nitrat-Symposium Berlin 1978.

39. Goldberg, A.N., Moran, J.F., Butterfield, F.K., Nemickas, R., Bermudez, G.A.
Therapy of angina pectoris with Propranolol and long-Acting nitrates
Circulation 40: 847 (1969)

40. Graham Jackson, Lynne Atkinson, Samuel Oram
Doubleblind Comparison of Tolamolol, Propranolol, Practolol and Placebo in the Treatment of Angina Pectoris
Brit.med.J.: 708 - 712 (1975)

41. Gross, F.
Klinische Pharmakologie der ß-Adrenorezeptoren-Blocker
Internist 19: 504 - 509 (1978)

42. Großwend, J., L. Kratz, K. Klütsch
Der Einfluß von Isosorbiddinitrat auf die Hämodynamik des Koronarkranken in Ruhe und unter Ergometer-Belastung
1. Nitrat-Symposium Stockholm 1975
aus: W. Rudolph, W. Siegenthaler (Hg.): Nitrate - Wirkung auf Herz und Kreislauf
Urban & Schwarzenberg. München-Berlin-Wien 1976

43. Gugler, R.
Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern
Nebenwirkungen und Kontraindikationen
Internist 19: 547 - 551 (1978)

44. Hacker, H.
Die akute Wirkung von Furosemid allein und von Furosemid in Kombination mit Metoprolol auf die Ruhe- und Belastungshämodynamik bei Hypertonie
Dissertation 1978, München

45. Hardarson, T., Hennig, H., O`Rurke R.A.
Prolonged salutary effects of ISDN and Nitroglycerin ointment on regional left ventricular function
Am.J.Cardiol. 40 (1): 90 - 98 (1977)

46. Härich, B.K.S., H. Schlehe, M. Stauch, H. Nissen
Acute Hemodynamic Changes after Isosorbide Dinitrate in Patients with Coronary Artery Disease in:
Coronary Heart Disease, edited by Kaltenbach, Lichtlen and Friesinger
Thieme, Stuttgart 1973

47. Hennermann, K.-H., H.-J. Becker, M. Kaltenbach
Vergleich der Wirkungsdauer und -intensität oral applizierter Einzeldosen von 40 mg Isoket^{R} bzw. Isoket^{R} retard im Belastungs-EKG bei Patienten mit KHK
Herz 3: Nitrat-Symposium Berlin 1978

48. Honig, C.R., Tenney, S.M., Gabel, P.V.
An Example of Integrated Response During the Unsteady State
Amer.J.Med. 29: 910 (1960)

49. Hopf, R., H. Tourbier, M, Kaltenbach
Wirksamkeit des ß-Sympathikolytikums Methypranol auf Belastungsherzfrequenz und ischämische ST-Senkung im Vergleich mit Propranolol
Herz/Kreisl. 9: 560 - 565 (1977)

50. Hurwitz, L., Naughton, L., Gorman, P.A., Miller, A.
ISDN and Cardiovascular Adaptation to Exercise
Chest 69 (1): 10 - 14 (1976)

51. Idem
Pharmacology of Nitroglycerin and long-acting Nitrates and their usefulness in the treatment of chronic congestive heart feilure in:
Gould L., Reddy CVR, eds. Vesodilatator therapy for cardiac disorders
Mount Kisco,N.Y.: Futura Publishing 129 - 167 (1979)

52. Johnson, G., Regardh, C.G., Sölvell, L.
Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in man of the adrenergic ß1-receptor antagnoist Metoprolol
Acta pharmacol. et toxicol. 36, Suppl. V: 31 - 44 (1975)

53. Just, Hans-Jörg, unter Mitarbeit von H.J. v. Mengden
Herzkatheter-Diagnostik
Methodik, Messungen, Formeln, Nomogramme
diagnostica therapeutica Mannheim-boehringer 1976

54. Kaltenbach, M.
Medikamentöse Therapie der Angina Pectoris
Arzneimittelforschung 9: 1304 (1970)

55. Kaltenbach, M.
Untersuchung über Wirkung einer Kombination von Beta-Rezeptorenblocker mit Nitroglycerinkörpern in der Therapie der Angina pectoris in:
F. Bender (Hrsg): Aktuelle Probleme der Beta-Rezeptorenblockade
Schattauer,Stuttgart-New York: 149 - 158 (1970)

56. Kaltenbach, M., J. Tiedemann, W. Schellhorn
Wirksamkeit 5 verschiedener langwirksamer Nitroderivate auf die Angina pectoris
Dtsch.med. Wschr., 97: 1479 (1972)

57. Kaltenbach, M.
Konservative Therapie der koronaren Herzkrankheit
Dtsch.med.Wschr. 101: 208 - 213 (1976)

58. Kaltenbach, M.
Medikamentöse Therapie der koronaren Herzkrankheit
Arneim. Forsch. 27 (3A): 703 - 707 (1977)

59. Kaltmann, A.J., W.H. Herbert, R.J. Conroy, C.E. Kossmann
The Gradient in Pressure across the Pulmonary Vascularbed during diastole
Circulation 37: 1968

60. Kappenberger, L., H. Fellmann, F. Nager
Die Therapie der Angina pectoris mit ß-Rezeptorenblockern und einem Isosorbiddinitrat-Depotpräparat
Schweiz.med.Wschr. 103: 1789 - 1792 (1973)

61. Karsch, K.R., P. Rentrop, K.L. Neuhaus, K. Bornikoel, H. Kreuzer
Hämodynamik des re. Ventrikels vor und nach Nitroglycerin bei Patienten mit KHK
Herz 3, Nitrat-Symposium Berlin 1978

62. Kewitz, H.
Indikation für ß-Rezeptorenblocker und Risiken bei ihrer Anwendung - eine bewertende Übersicht
Institut f. klin. Pharmakologie, Klinikum Steglitz der FU Berlin (1978)

63. Khattri, N.H.
Left ventrikular function in ischemic heart disease
A review
Postgad Med. J. 54 (627): 16 - 25 (1978)

64. Koch, G.
Haemodynamic adaptation at rest and during exercise to longterm antihypertensive treatment with combination beta-receptor blocking and vasodilatator agent
British Heart J. 38: 1240 - 1246 (1976)

65. Kraupp, O.
Grundlagen der Nitrattherapie der koronaren Herzkrankheit in: "Nitrate" v. Rudolph u. Siegenthaler Urban & Schwarzenberg 1976, 1. Nitrat-Symposium Stockholm 1975

66. Krawietz, W.
Properties of beta adrenergic receptors of heart and lung-studies with "cardioselective" betareceptor blocking substances
verh.Dtsch.Ges.Kreislaufforsch. 43: 414 - 415 (1977)

67. Kuchar, H., K. Jedlicka

Trimapranol and propranolol
A double-blind efficacy test in AP
Cas.Lekces. 112: 1181 (1973)

68. Kupper, W., C. Hamm, W. Bleifeld, P. Hanrath, D. Mathey
Nitratwirkung auf Myokarddurchblutung, myokardiale Lactatextraktionsrate und Hämodynamik während Angina pectoris
Herz 3, Nitrat-Symposium Berlin 1978

69. Langbehn, A. Fr., E. Johnnes
Beurteilung von Nitraten mittels Vorhoffrequenzstimulation
2. Nitrat-Symposium Stockholm 1975

70. Lichtlen, P.
Zur Therapie der Angina pectoris in heutiger Sicht
Zeitschr. f. Kreisl.-Forsch. 61: 193 - 219 (1972)

71. Lichtlen, P.
Die Wirkung von Nitriten und Nitraten auf die linksventrikuläre und koronare Dynamik in Ruhe und während dynam. Belastung
Nitrat-Symposium Stockholm 1975 in: "Nitrate" von Rudolph und Siegenthaler, Urban & Schwarzenberg

72. Hamborg, R.O.
A clinical and hemodynamic analysis of factors limiting the cardiac performance in patients with coronary heart disease
Acta med. Scand. Suppl. 177: 426 (1965)

73. Mannes, G.A., G. Goebel, G. Jennerwein, W. Rudolph
Plasmakonzentrationen, Wirkungsdauer und Wirksamkeit von Langzeit-Isosorbiddinitrat
Nitrat-Symposium Berlin 1978 in: "Nitrate" v. Rudolph u. Schrey, Urban & Schwarzenberg

74. Martin, K.L., M. Kaltenbach
Behandlung der Angina Pectoris mit Nitroglycerin und langwirksamen Nitroderivaten
Herz/kreisl. 6: 531 (1974)

75. Marvin L. Murphy, H.N. Hultgren, K. Detve, J. Thomson, T. Takaro and Participants of the veterans Adiministration
Treatment of chronic stable Angina
New Engl. J. of Med. Vol. 197: 1977

76. Mathes, P., D. Romig, D. Sack
Inotrope Eigenschaften koronarwirksamer Nitrate
Herz/Kreisl. 8: 198 (1976)

77. Mathes, P., H. Sebening, W. Delius, A. Wirtzfeld
Regionale Ventrikelfunktion nach abgelaufenen Herzinfarkt unter dem Einfluß von Nitraten
Herz 3, Nitrat-Symposium Berlin 1978

78. Meyer, J., K. Hagemann, W. Krebs, W. Merx, P. Schweizer, R. Erbel, S. Effert
Computeranalyse der Druck-Volumen-Beziehung vor und Nach Gabe von ISDN
Herz 3, Nitrat-Symposium Berlin 1978

79. Michel, D.
Beurteilung der Wirkung von Mononitraten mittels Ergometrie
Nitrat-Symposium Stockholm 1975

80. Winfred G. Nayler, Carmen E. Yepez, E. Fassold, R. Ferrari
Prolonged Protective Effect of Propranolol on Hypoxic Heart Muscle
The Amer.J. Cardiol. Vol 42: 217 (1978)

81. Nechwatal, W., A. Eversmann, P. Bier, E. König
Die Bestimmung des Herzzeitvolumens mit einer automatisierten Thermodilutionsmethode
Klin. Wochenschr. 54: 677 - 682 (1976)

82. Nechwatal, W., E. König, A. Eversmann, J. Lehnert
Zur Frage der Frühdigitalisierung bei Patienten mit arterieller Hypertonie
Dtsch. Med. Wschr. 102: 989 - 994 (1977)

83. Needleman, P., Johnson, E.M.J.
Mechanism of tolerance development to organic nitrate
J. Pharmacol. Exp. Ther. 184: 109 - 715 (1973)

84. Niederer, W., G. Raab, K. Bachmann
Wirkungsnachweis von ISDN-Spray am Ventrikulogramm bei KHK
Herz 3, Nitrat-Symposium Berlin 1978

85. Orri, J.N., G.P. Klein, S.F. Shaar
Plasma concentration of Isosorbidedinitrate and two Major Metabolites following oral administration of two Formlations of Isosorbide-Dintrate Tablets
Canadian J. of pharmaceutical science Vol. 13, No. 2 1978

86. Parker, J.O., R.O. West, S. di Giorgi
The Hemodynamic Response to Exercise in Patients With Heald Myocardial Infarction Without Angina
With Observations on the Effects of Nitroglycerin
Circulation 36: 734 (1967)

87. Parker, J.O., R.O. West, S. di Giorgi
Hemodynamic effects of propranolol in coronary heart disease
Amer.J. Cardiol. 21: 11 (1968)

88. Parker, J.O., R.J. Augustine, J.R. Burton, R.O. West, P.W. Armstrong
Effectos of Nitroglycerin Ointment on the Clinical and Hemodynamic Response to Exercise
The Amer.Journal of Cardiol. 1976

89. Pentikäinen, P.J., P.J. Neuvonen, A. Penttilä
Assessment of beta-blocking activity of Trimepranol in man
Int.J.clin.pharmacol. 16: 279 - 284 (1978)

90. Polak, F.
An iverse reaction of the ST-T complex in the electorcardiogram dueto beta-receptor inhibition
Z.Gesamte Inn.Med. 33 (12): 395 - 399 (1978)

91. Prennschütz-Schützenau, H., G. Hellige, H. Sigmund-Duchaniva, H. Vennebusch, H.J. Bretschneider
Wirkungen von Isosorbiddinitrat und Pindolol auf Herzdynamik, O_2-Verbrauch des Herzens und Koronarzirkulation bei alleiniger und kombinierter Applikation
Herz/Kreisl. 9, Nr. 4: 217 - 221 (1977)

92. Raab, C., Schindler, Z. Rahlfs, V.W.
Zur Wirkungsdauer von ISDN-retard bei der koronaren Herzerkrankung
Med. Welt 28 (44): 1807 - 1809 (1977)

93. Raff, U., D. Jeschke
Vergleichende Belastungsuntersuchungen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit unter Betasympathikolyse mit Betadrenol und Isoket
Med. Welt, Bd. 28/Heft 38: 1518 (1977)

94. Reindell, H., K. König, H. Roskam
Funktiondiagnostik des gesunden und kranken Herzens
Thieme-Verlag Stuttgart (1978)

95. Richards, A.F., R. Seabra-Gomes
Observation on the effects of angina on the left ventricule with special reference to diastolic behavior
Eur.J.Cardiol. 7 Suppl.: 213 - 238 (1978)

96. Robin, E., C. Cowan, P. Prui, S. Ganguly, E. De Boyrie, M. Martinez, T. Stock, R.J. Bing
A Comparative Study of Nitroglycerin and Propranolol
Circulation Vol. 36: 175 (1967)

97. Roskam, H. H. Weidemann, K. Schnellbacher, D. Sublie, H.-U. Heesemann, B.Peters, H. Reindell, G. Blümchen
Der Einfluß von Propranolol und NItroglycerin auf das Elektrokardiogramm und die intrapulmonalen Drucke während körperlicher Belastung von Angina pectoris-Patienten
Dtsch.med. Wschr. 52: 2287 (1970)

98. Roskam, H.
Hämodynamik und Kontraktilität in Ruhe und während körperlicher Belastung bei ß-Sympathikolyse
In: Die therapeutische Anwendung ß-Sympathikolytischer Stoffe: 159 - 175 (1972)
Hrg.: Dengler, H., HK Schattauer Verlag Stuttgart-New York

99. Roskam, H.
Therapie der koronaren Herzkrankheit in der Klinik
Nitrat-Symposium Stockholm 1975: 121

100. Ross, R.S.
Pathophysiology of Coronary Circulation
Brit. J. 33: 173 (1971)

101. Rudolph, W., S. Dacian, J. Dirschinger, E. Fleck, C. Loracher, A. Pedl
Änderung der regionalen Myokarddurchblutung und der linksventrikulären Wandbewegung nach Nitraten
Nitrat-Symposium Stockholm 1975

102. Rudolph, W., K.L. Froer, M. Bierner, L. Goedel-Meinen et al
Diagnostik der coronaren Herzerkrankung
Euromed Sonderdruck Heft 1 1978

103. Russek, H.J.
Propranolol and isosorbide dinitrate synergism in angina pectoris
Amer. J. med. Sci. 254: 406 (1967)

104. Sapru, R.P., Taylor, S.H., Donald, K.W.
Comparison of the pulmonary wedge pressure with the left ventricular enddiastolic pressure in man
Clin. Sci 34: 125 (1968)

105. Schaumann, H.J., M. Glocke, W. Teufel, B. Stegaru, W. Kollmeier, K. Dietmann
Untersuchung zur Wirksamkeit eines neuen Isosorbiddinitrat-Präparates bei Patienten mit Angina pectoris
Herz/Kreisl. 6, Nr., 9: 506 - 512 (1974)

106. Schweeres, A., M. Glocke
Verlaufsbeobachtung bei Dauertherapie in der Praxis mit Disorat^{R} 10
Bericht der Medizinischen Forschung, Boerhinger-Mannheim 1977

107. Seidel, F., D. Michel
Hämodynamische Untersuchungen und Blutspiegelbestimmungen nach oraler Verabreichung von 2-Isosorbidmononitrat
Herz 3, Nitrat-Symposium Berlin 1978

108. Simon, G., H.H. Dickhuth U. Lindschei, W. Kindermann, J. Keul
Hämodynamische und metabolische Auswirkungen der Betarezeptorenblockade durch Metipranol
Herz/Kreisl. 11, Nr. 3: 134 - 140 (1979)

109. Sisenwein, S.F., H.W. Ruelius
Plasmaconcentrations and Urinary Excretion of Isosorbide Dinitrate and its Metabolites in the Dog
Ther. 176: 296 - 301 (1971)

110. Spatz, H., N. Spatz
In-Vivo-Versuche mit Isosorbiddinitrat in Retard-Form (Maycor^{R}-Ret, Parke-Davis)
Therapie Woche: 71 - 73 (1975)

111. Stauch, M.
Hämodynamik unter Nitraten im kleinen Kreislauf
Nitrat-Symposium Berlin 1978

112. Stauch, M., N. Grewe H. Nissen
Hämodynamik nach Isosorbiddinitrat, 2- und 5-Isosorbid-mononitrat bei Patienten mit Angina Pectoris unter Vorhofstimulation
Herz 3, Nitrat-Symposium Berlin 1978

113. Stegaru,B.
Impedanzkardiographische Untersuchungen mit ISDN bei Patienten mit KHK mit und ohne Herzinsuffizienz
Nitrat-Symposium Stockholm 1975 in: "Nitrate" von Rudolph und Siegenthaler, Urban & Schwarzenberg 1976

114. Stein, G., M. Glocke, W. Teufel
Wirksamkeit eines neuen ISDN-retard-Präparats nach Herzinfarkt
med.klinik 70, Nr. 27: 1179 - 1184 (1975)

115. Steinbach, D., H. Möller
Untersuchungen zur Dosisgenauigkeit und Wirkstoff-Freisetzung von Isosorbiddinitrat-Retardpräparaten
Pharmaz. Zeitung 123, Nr. 12: 475 - 480 (1978)

116. Stephens, J., J. Camm, R. Spurrell
Improvement in exercise hemodynamics by isosorbide dinitrate in patients with severe congestive cardiac failure secondary to ischaemic heart disease
Brit. Heart J. 40: 132 - 137 (1978)

117. Strauer, B. E., A. Scherpe
Koronare Hämodynamik und periphere Gefäßkapazität unter Nitroglycerin
Herz 3, Nr. 3, Nitrat-Symposium Berlin: 206 - 226 (1978)

118. Strauer, B.E.
Die medikamentöse Behandlung der koronaren Herzkrankheit
Bayer. Ärzteblatt 1/80: 19 - 32

119. Swan, M.J.C., Ganz, W., Forrester, J., Marcus, H., Diamond, G., Chonette, D.
Catheterisation of the heartin man with use of a flow-directed Ballon-Lippedcatheter
New Engl. J.Med. 283:447 (1970)

120. Sweetman, T., G. Strauss, A. Selzer, K.E. Corn
The longacting hemodynamic effects of isosorbide dinitrate
Amer. J. Cardiol. 29: 475 (1972)

121. Toth, L., P. Krenauer, W. Koenig
Verbesserung der zentralen Hämodynamik bei unmittelbar wiederholten Belastungsversuch bei Patienten mit chronischen Myokardinfarkt
Herz/Kreisl. 12, Nr. 2: 79 - 84 (1980)

122. Trieb, G., U. Sigwart
Die Wirkung des neuen Beta-Rezeptorenblocker Bevantolol (CI 775) auf linksventrikuläre Ruhe- und Belastungshämodynamik
Herz 3, Nr. 4: 276 - 287 (1978)

123. Tschirdewahn,B., H. Klebzig
Ein organisches Nitrat-Präparat zur Behandlung und Prophylaxe der Angina Pectoris
München med. Wschr. 106: 1174 (1974)

124. Thadani, U., Dante Mangani, J.O. Parker and Ho-Leung Fung
Tolerance to the Circulatory Effects of Oral Isosorbide Dinitrate
Rate of Development and Cross-Tolerance to Glyceryl-Trinitrate
Circulation 61, Nr. 3: 526 - 535 (1980)

125. Thadani, U. Ho-Leung Fung, A. C. Darke, J.O. Parker
Oral Isosorbide Dinitrate in the Treatment of Angina Pectoris. Dose-Response Relationship and Duration of Action During Acute Therapy
Circulation Vol 62, No. 3: 1980

126. Vedin, A., Wilhelmson, A.C., Werco, L.
Chronic alprenolol treatment of patients with acute myocardial infarction after discharge from hospital
Acta med. scand. Suppl 575: 1975

127. Wagner, J., R. Felix, C. Winkler, A. Schaede
Der Einfluß von Nitraten und Koronardilatatoren auf das Myokardszintigramm
Herz 2, Nr. 2: 181 - 185 (1977)

128. Walston, A., M.E. Kendal
Comparison of pulmonary wedge and left atrial Pressure in man
Amer. Heart J. 86: 159 (1973)

129. Wermuth, G.
Die Behandlung der ischämischen Herzkrankheit mit ß-Rezeptorenblockern und Isosorbiddinitrat
Münch. Wochenschr. 117: 1613 (1975)

130. Widimsky, J., E. Berglund, R. Malmberg
Effect of repeated exercise on the lesser Circulation
J. appl. physiol. 18: 1963

131. Wiener, L, E. D. Dwyer, J.W. Cox
Hemodynamic Effects of Nitroglycerin, Propranolol and Their Combination in Coronary Heart Disease
Circulation 39: 623 (1969)

132. Williamson, J.S., Dennis, J., Bauman and T.J. Tsagaris
A Comparison of Hemodynamic and Angiographic Indices of Left Ventricular Performance in Patients with Coronary Artery Disease
Cardiology 63 (4): 220 - 236 (1978)

133. Winburg, M.M.
Redistribution of Left Ventricular Bllod Flow Produced by Nitroglycerin. An Example of Integration of the Macro- and Microcirculation
Circulation Res. 28/29, Supp. I. 140 (1971)

134. Winsor, T., H. Kaye, B. Mills
Hemodynamic response of oral longacting nitrates: Evidence of gastro-intestinal absorption
Chest 62: 407 (1972)

135. Wolf, R., O.A. Beck, K.D. Krämer und H. Hochrein
Hämodynamische Untersuchungen über die Langzeit-Nitratwirkung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit
Dtsch.med. Wschr. 100: 735 (1975)

136. Wolf, R.
Vergleich der Nitroglycerin- und Langzeitnitrat-Wirkungen auf die Hämodynamik von Patienten mit Angina Pectoris unter Ruhebedingungen
Nitrat-Symposium Stockholm 1975 in: "Nitrate" von Rudolph und Siegenthaler, Urban & Schwarzenberg 1976

137. Wolfson, S., R. Gorlin
Cardiovascular Pharmacology of Propranolol in Man
Circulation Vol 40: 501 (1969)

138. Zerzawy, R., K. Bachmann
Langzeitwirkung von 40 mg ISDN (Isoket^{R} retard)
in Ruhe und bei Belastung in Beziehung zum
Plasmaspiegel
Herz 3, Nitrat-Symposium Berlin 1978

139. Zetterquist, S., C. Furberg, I. Ringovist and B. Söderholm
Separate and combined effects Pindolol and isosorbide
dinitrate in standardized exercise tests of patients
with angina pectoris
Curr. ther. Res. 17: 139 - 148 (1975)

Lebenslauf

Finger-Ishii, Kiyoko, geb. am 7.4.1937 in Shizuoka Japan, seit August 1974 verheiratet mit Herrn Dr. med. Dr. rer. nat. Konrad Finger.
Abitur und Musikstudium in Tokyo (Staatsprüfung 1962). Danach Lehrtätigkeit an der Musikschule in Shizuoka.

Gesangstudium an der Hochschule für Musik München von 1968 bis 1970 als Stipendiatin des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (Staatsprüfung 1970).
Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München von WS 71/72 bis WS 77/78, abgeschlossen mit dem Staatsexamen im Mai 1978.
Approbation als Arzt erteilt im Nov. 1979 (Einbürgerung 79).
Vom Juni 1978 bis Jan. 1979 als wissenschaftl. Mitarbeiterin und Doktorandin an der II. med. Abteilung (Prof. König) und vom März 1979 bis Mai 1981 als Stationsärztin an der III. med. Abteilung (Prof. Mehnert) des städt. Krankenhauses München-Schwabing.